

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DO PROPOFOL ASSOCIADO OU NÃO À  
XILAZINA OU DEXMEDETOMIDINA NA INDUÇÃO DA  
ANESTESIA, EM SUÍNOS PRÉ-MEDICADOS COM  
CETAMINA E MIDAZOLAM E MANTIDOS COM  
ISOFLUORANO**

**Isabella Nogueira Santana**

Médica Veterinária

**JABOTICABAL – SÃO PAULO**

**2021**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DO PROPOFOL ASSOCIADO OU NÃO À  
XILAZINA OU DEXMEDETOMIDINA NA INDUÇÃO DA  
ANESTESIA EM SUÍNOS PRÉ-MEDICADOS COM  
CETAMINA E MIDAZOLAM E MANTIDOS COM  
ISOFLUORANO**

**Isabella Nogueira Santana**

**Orientador: Prof. Dr. Newton Nunes**

**Coorientadora: Profa. Dra. Mônica Horr**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Unesp, Campus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinária.

**JABOTICABAL – SÃO PAULO**

**2021**

## FICHA CATALOGRÁFICA

S232e	<p>Santana, Isabella Nogueira</p> <p>Efeitos do propofol associado ou não à xilazina ou dexmedetomidina na indução da anestesia em suínos pré-medicados com cetamina e midazolam e mantidos com isofluorano / Isabella Nogueira Santana. -- Jaboticabal, 2021</p> <p>55 p. : tabs.</p> <p>Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal</p> <p>Orientador: Newton Nunes</p> <p>Coorientadora: Mônica Horr</p> <p>1. Anestesia Intravenosa. 2. Suínos. 3. Intubação. I. Título.</p>
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: EFEITOS DO PROPOFOL ASSOCIADO OU NÃO À XILAZINA OU DEXMEDETOMIDINA NA INDUÇÃO DA ANESTESIA, EM SUÍNOS PRÉ-MEDICADOS COM CETAMINA E MIDAZOLAM E MANTIDOS COM ISOFLUORANO

**AUTORA: ISABELLA NOGUEIRA SANTANA**

**ORIENTADOR: NEWTON NUNES**

**COORIENTADORA: MÔNICA HERR**

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:

  
Prof. Dr. NEWTON NUNES (Participação Virtual)  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal

P/  
  
Prof. Dr. PAULO SÉRGIO PATTO DOS SANTOS (Participação Virtual)  
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP

P/  
  
Profa. Dra. PAULA FERREIRA DA COSTA (Participação Virtual)  
Departamento de Clínica Veterinária / FAFRAM / Ituverava/SP

Jaboticabal, 25 de outubro de 2021

## **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**

**ISABELLA NOGUEIRA SANTANA** – Filha de Cicero Araújo Santana e Marlene Gomes Santana, nascida na cidade de Campinas em 24 de novembro de 1993. Formou-se em Medicina Veterinária em dezembro de 2016 na Universidade Paulista (UNIP), com trabalho de conclusão de curso sob orientação do Prof. Dr. Rodrigo Marúcio. Em 2017 ingressou no programa de aprimoramento em anestesiologia veterinária e intensivismo pela Universidade de Franca (UNIFRAN) sob orientação da Prof. Dra. Mônica Horr com conclusão em janeiro de 2019. Em março de 2019 ingressou no Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária, FCAV/Unesp - Campus de Jaboticabal no curso de Mestrado, sob a orientação do Prof. Dr. Newton Nunes.

*“Você nunca vai cruzar o oceano se não tiver coragem de perder a costa de vista”.*

*- André Gide*

*“Assim como a alma, as esplêndidas conquistas do intelecto duram para sempre”*

*- Salústio*

**DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a minha querida Vó Nair, aquela que sempre me incentivou a crescer e ser sempre um ser humano melhor, o meu exemplo de família, resiliência e mulher.

**Você é a estrela que mais brilha no meu céu.**

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar a Deus pois sem Ele nada disso seria possível.

Ao programa de pós graduação em ciências veterinária da Universidade Estadual Paulista ``Julio de Mesquita Filho`` FCAV/ Unesp.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) ao apoio para realização deste estudo.

A minha coorientadora professora amiga Mônica Horr por todo incentivo, correções, risadas, broncas, paciência e principalmente amizade, você foi fundamental para essa etapa da minha vida.

Gratidão ao meu orientador professor Newton, obrigada pelas broncas, correções, conversas e principalmente confiança.

Aos meus pais Cicero e Marlene que sempre apoiaram minhas escolhas e sempre estiveram ao meu lado.

Ao meu namorado Rafael, pela paciência, ajuda, desabafos e cumplicidade.

Meu agradecimento ao setor de suinocultura da Universidade Estadual Paulista ``Julio de Mesquita Filho`` FCAV/ Unesp pela disponibilidade dos animais, em especial a pós graduanda Alini Mari.

A niversidade de Franca em especial ao Professor Ewaldo Mattos pela disponibilidade de estrutura, materiais e animais foi essencial para que está etapa seja concluída.

Agradeço também aos professores Daniel Paulino, Cristiane Honsho, Adriane Torrecilhas, e colaboradores Vanessa Pires, Caio Malta e Matheus Bernardo, obrigada por toda a ajuda e recepção na Universidade de Franca.

Ao professor Carlos Augusto Araujo Valadão pelo empréstimo do laboratório e estrutura para a execução do experimento.

Aos meus amigos pós graduandos, Eveline, Fabiane, Cleber, Daniele e Mariana pela execução e ajuda no experimento.

Ao meu amigo Cristhian Vargas, que colaborou infinitamente na execução do experimento.

As minhas amigas Caroline Macedo e Andreia Facin, obrigada pela paciência e pela ajuda nas interpretações dos resultados.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

A todos que de alguma forma colaboraram para o final desta etapa, meu muito obrigada.

## SUMÁRIO

RESUMO.....	V
ABSTRACT.....	VI
LISTA DE ABREVIATURA.....	VII
1.INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1 Propofol.....	3
2.2 Agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos.....	4
2.3 Dexmedetomidina.....	6
2.4 Xilazina .....	8
2.5 Cetamina.....	10
2.6 Midazolam .....	11
2.7 Isoflurano.....	12
3 OBJETIVOS .....	13
3.1 Objetivo geral .....	13
3.2 Objetivo Específico .....	13
4 MATERIAL e MÉTODOS.....	14
4.1 Animais.....	14
4.2 Protocolo experimental .....	14
4.2.1 Dose de propofol necessária para intubação orotraqueal .....	16
4.2.2 Consumo de Isoflurano durante a anestesia .....	16
4.2.3 Qualidade de Indução.....	16
4.2.4 Qualidade de Intubação .....	17
4.2.5 Qualidade de Recuperação.....	17
4.2.6 Reações adversas.....	18
4.2.7 Variáveis respiratórias.....	18
4.2.7.1 Frequência Respiratória ( <i>f</i> ) e fração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO <sub>2</sub> ).....	18
4.2.7.2 Saturação da Oxihemoglobina (SpO <sub>2</sub> ).....	18
4.2.8 Variáveis Cardiovasculares.....	19
4.2.8.1 Frequência Cardíaca (FC).....	19
4.2.8.2 Pressão arterial Média (PAM).....	19
4.2.9 Temperatura Retal.....	19
4.3 Método estatístico.....	20

5. RESULTADOS.....	21
5.1 Dose de propofol necessária para intubação orotraqueal.....	21
5.2 Consumo de isofluorano (mL) durante a anestesia.....	23
5.3 Qualidade de Indução.....	24
5.4 Qualidade de Intubação.....	25
5.5 Período de Recuperação .....	26
5.6 Reações adversas.....	29
5.7 Parâmetros gerais.....	30
5.7.1 Frequência Respiratória.....	30
5.7.2 Dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO <sub>2</sub> ).....	32
5.7.3 Saturação da Oxihemoglobina (SpO <sub>2</sub> ).....	33
5.7.4 Frequência Cardíaca (FC).....	34
5.7.5 Pressão arterial Média (PAM) .....	36
5.7.6 Temperatura.....	37
6. DISSCUSSÃO.....	38
7. CONCLUSÕES.....	46
8. REFERÊNCIAS .....	47

## CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

### CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado **"Efeitos do propofol associado ou não à xilazina ou dexmedetomidina na anestesia com isoflurano em suínos pré-tratados com cetamina e midazolam"**, protocolo nº 5409/20, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Newton Nunes, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 10 de dezembro de 2020.

Vigência do Projeto	01/01/2021 a 01/02/2021
Espécie / Linhagem	Suínos / Comercial
Nº de animais	24
Peso / Idade	17 – 25 kg / 3 meses
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Departamento de Zootecnia Unesp Jaboticabal

Jaboticabal, 10 de dezembro de 2020.



**Profa. Dra. Fabiana Pilarski**  
Coordenadora – CEUA

## **EFEITOS DO PROPOFOL ASSOCIADO OU NÃO A XILAZINA OU DEXMEDETOMIDINA NA INDUÇÃO DA ANESTESIA EM SUÍNOS PRÉ-MEDICADOS COM CETAMINA E MIDAZOLAM E MANTIDOS COM ISOFLUORANO**

**RESUMO** - Objetivou-se comparar os efeitos do propofol isolado ou associado a dexmedetomidina ou xilazina, na indução da anestesia em suínos pré-medicados com cetamina e midazolam e mantidos com isofluorano. Foram utilizados oito animais (n=24), pré-medicados com cetamina na dose de 10 mg/kg e midazolam na dose de 0,5 mg/kg. Os suínos compuseram três grupos, denominados GP (propofol isolado), GPD (propofol e dexmedetomidina), GPX (propofol e xilazina). Foi utilizada dexmedetomidina na dose de 2 µg/kg para o GPD e de xilazina na dose de 0,5 mg/kg para o grupo GPX, seguido de bolus de propofol sendo a dose calculada pelo total de volume infundido. Foram mensurados parâmetros cardiorrespiratórios em todos os grupos, 15 minutos após a administração intramuscular da associação de cetamina e midazolam (M15), imediatamente após a intubação (Mint1) e sucessivamente foram avaliados a cada dez minutos, durante uma hora, correspondendo aos momentos Mint10, Mint20, Mint30, Mint40, Mint50 e Mint60. Complementarmente, foram avaliadas algumas variáveis do período de recuperação e escores de qualidade de indução e intubação. A dose do propofol necessária para a intubação orotraqueal foi mensurada em todos os grupos. Os dados relacionados aos animais no pré e pós-anestésico, foram avaliados através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para variáveis quantitativas e teste exato de Fisher para tabelas de contingência. Para avaliação dos momentos e grupo anestésicos foi utilizado a ANOVA. Os valores foram significativos quando o cálculo da diferença mínima apresentou  $p < 0,05$ . O tempo de extubação foi menor no grupo GPD, assim como o tempo para capacidade de se locomover do grupo GP foi menor que o GPX. O grupo GP apresentou maior número de ocorrências como apneia. Na variável frequência respiratória no momento M15 o grupo GPD apresentou maiores médias que os demais momentos e o grupo GP exibiu médias maiores no momento M15 quando comparado ao Mint1, Mint10, Mint30 e Mint40. Para a variável dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO<sub>2</sub>), o grupo GP apresentou valores menores que o GPX e GPD. A saturação da Oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) exibiu médias menores apenas no momento M15 nos grupos GP e GPX. Na avaliação cardiovascular o grupo GP apresentou médias menores de frequência cardíaca que os demais em todos os momentos. As demais variáveis não apresentaram diferença estatística significativa entre si. Conclui-se que, a associação de propofol associado a xilazina ou dexmedetomidina promove alterações cardiorrespiratórias discretas. A xilazina ou dexmedetomidina, quando associadas ao propofol, promovem redução na sua dose em 26% e 13%, respectivamente. A dexmedetomidina apresentou redução de 37% do consumo de isofluorano e em suínos os fármacos em teste determinam hipercapnia.

**Palavras-chave:** suínos, anestesia, alfa-2 adrenérgicos, recuperação e indução.

## **EFFECTS OF PROPOFOL ASSOCIATED WITH OR NOT XYLAZINE OR DEXMEDETOMIDINE IN INDUCING ANESTHESIA IN PIGS PRE-MEDICATED WITH KETAMINE AND MIDAZOLAM AND MAINTAINED WITH ISOFLUORAN**

**ABSTRACT** - The objective is to compare the effects of propofol alone or associated with dexmedetomidine or xylazine, in inducing anesthesia in pigs premedicated with ketamine and midazolam and using isoflurane. Twenty-four animals ( $n = 8$ ) were used, premedicated with ketamine at a dose of 10 mg / kg and midazolam at a dose of 0.5 mg / kg. The pigs were composed in three groups, called GP (propofol alone), GPD (propofol and dexmedetomidine), GPX (propofol and xylazine). A dose of propofol was provided by the total volume infused and its administration after the dexmedetomidine bolus at a dose of 2  $\mu$ g / kg for the GPD and xylazine at a dose of 0.5 mg / kg for the GPX group. Cardiorespiratory parameters were measured in all groups, 15 minutes after the intramuscular administration of the combination of ketamine and midazolam (M15), immediately after intubation (Mint1) and successively they were taken every ten minutes, for one hour, corresponding to the Mint10 moments, Mint20, Mint30, Mint40, Mint50 and Mint60. In addition, the recovery period and induction and intubation quality scores were taken. A dose of propofol required for orotracheal intubation was measured in all groups. The data related to animals in the pre and post-anesthetic, were obtained through the Kruskal-Wallis non-parametric test for quantitative variables and Fisher's exact test for contingency tables. To assess the moments and anesthetic group, an ANOVA was used. The values were calculated when the difference calculation showed  $p < 0.05$ . The extubation time was different between the GP, GPD and GPX groups, as well as the time to assume the quadrupedal position of the GP group was different from the GPX. The GP group has a greater number of reactions such as apnea. In the variable respiratory rate, the GPD group showing a significant difference at the M15 moment and the GP group showed higher averages at the M15 moment when compared to Mint1, Mint10, Mint30 and Mint40. For the variable carbon dioxide at the end of expiration (ETCO<sub>2</sub>), the GP group had lower values than the GPX and GPD. Oxyhemoglobin (SpO<sub>2</sub>) saturation showed results only at the moment M15 in the GP and GPX groups. In the cardiovascular evaluation, the GP group presented lower heart rate values than the others at all times. The other variables do not differentiate between each other. It can be concluded that the association of xylazine and dexmedetomidine and propofol promotes mild cardiorespiratory changes. Xylazine and dexmedetomidine, when combined with propofol, reduce its dose by 26% and 13%, respectively. The dexmedetomidine showed a 37% reduction in isoflurane and in swine the drugs tested determine hypercapnia.

**Keywords:** swine, anesthesia, alpha-2 agonist, recovery and induction.

**LISTA DE ABREVIATURAS**

BPM- Batimentos por minuto

CAM - Concentração alveolar mínima

CAMP - Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

ETCO<sub>2</sub> – Pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração

FC – Frequência cardíaca

FiO<sub>2</sub> – Fração inspirada de oxigênio

GABA - Ácido  $\gamma$ -aminobutírico

LC - Locus coeruleus

PaCO<sub>2</sub> - Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

PAM – Pressão arterial média

PaO<sub>2</sub> - Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

pH – Potencial hidrogeniônico

*f* – Frequência respiratoria

## 1. INTRODUÇÃO

A espécie suína (*Sus scrofa*) é reconhecida em todo o mundo pela sua relevância na agropecuária. Atualmente, apresenta-se como interessante modelo experimental e isso se deve a sua semelhança com os seres humanos, no que diz respeito ao tamanho, anatomia, padrões alimentares e sistema endócrino.

Embora a espécie seja um excelente modelo experimental, sua imobilização é dificultada pelo seu comportamento. A importância do entendimento fisiológico para contenção física e química é primordial para um manejo seguro. A associação de agentes anestésicos deve ser sempre considerada, principalmente com o intuito de reduzir o estresse, a depressão cardiorrespiratória e os efeitos das altas doses dos anestésicos intravenosos e inalatórios. Porém, a sedação em suínos fica restrita apenas para procedimentos de curta duração (Nunes et al., 2007). Com isso, a anestesia geral torna-se necessária, principalmente em cirurgias torácicas, cardiovasculares, laparotomias, videolaparoscopias, entre outras.

O propofol é um potente agente intravenoso, hipnótico, agonista dos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA). Seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico, tornou este anestésico o agente indutor mais utilizado nas últimas décadas em diferentes espécies animais (Thompson e Goodale, 2000; Trapani et al., 2000). Contudo, possui efeito depressor respiratório e hemodinâmico, dose-dependentes, favorecendo o aparecimento de apneia e hipotensão (Kaiser et al., 2007).

De fato, o emprego isolado de fármacos anestésicos indutores como o propofol, em doses altas, deve ser evitado. Desta maneira, a utilização de associações farmacológicas, torna-se uma alternativa para melhorar a qualidade da anestesia, a fim de minimizar os efeitos adversos. Devido a dificuldade da intubação orotraqueal na espécie suína, um protocolo adequado tornaria segura e promoveria maior facilidade na intubação orotraqueal.

Os fármacos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos têm sido utilizados na prática veterinária por cerca de 30 anos. Sua característica farmacológica promove efeito sedativo, analgésico, hipnótico e relaxamento muscular.

A xilazina é um exemplo de fármaco desta categoria, largamente utilizado em suínos (Thurmon et al., 1996). Embora seu amplo emprego seja na medicação pré-

anestésica, na espécie suína, apresenta sedação menos evidente. Neste sentido, frequentemente administrada em conjunto com outros fármacos permitindo a potencialização dos seus efeitos. Entretanto, em suínos, a sua associação na indução da anestesia ainda não foi relatada.

A dexmedetomidina é um agonista seletivo dos receptores alfa-2 adrenérgicos, utilizado devido as suas propriedades sedativa e analgésica. Em humanos, sua associação com o propofol na indução da anestesia promove maior estabilidade hemodinâmica, diminuindo a ocorrência de apneia e hipoxemia (Chang et al., 2017). Contudo, há poucos relatos sobre a associação deste fármaco com o propofol, em suínos.

Devido ao fato do propofol reduzir o limiar a apneia nesses animais e levando-se em consideração a importância do fármaco na anestesia e a relevância da espécie suína em procedimentos experimentais, objetivou-se, avaliar comparativamente a associação do anestésico intravenoso com fármacos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos, na indução da anestesia, em suínos mantidos com isoflurano.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Propofol

O propofol (2,6-diisopropilfenol) é um agente intravenoso sedativo e hipnótico, pertencente ao grupo alquilfenol, sendo introduzido na rotina clínica como agente indutor anestésico alternativo aos agentes barbitúricos empregados como o tiopental (White, 2008; Muir et al., 2001). Atua por meio da interação com o sistema neurotransmissor inibitório do ácido gama aminobutírico (GABA) e inibindo o receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) por meio de modulação da regulação do canal (Massone, 2011; Adams, 2003;).

O propofol possui peso molecular de 178 g/mol e pH de 6 a 8,5 (Massone e Cortopassi, 2010). Apresenta-se como um composto altamente lipossolúvel, possui alta ligação a proteínas plasmáticas em cerca de 98% (Fryer, 2004). Devido a sua característica farmacológica lipofílica, o propofol realiza rápida passagem para barreira hematoencefálica devido a rápida redistribuição entre cérebro e tecido (Mirenda e Broyles, 1995).

Sua absorção é restrita pela via intravenosa, ocasionando perda da consciência em 20 a 40 segundos após a sua administração. Entretanto, a velocidade de indução depende de fatores relacionados ao paciente, como o débito cardíaco e a velocidade de administração do fármaco (Duke, 1995; Sahinovic, 2018).

Parte da metabolização é hepática, sendo conjugado por glicuronidação e sulfatação nas reações hepáticas de fase II (Chen et al., 2000; Jungheinrich et al., 2002), promovendo a formação de glicuronídeos, quinol (Fryer, 2004; Allegaert et al., 2008) e metabólitos inativos (Court et al., 1999).

A excreção acontece principalmente pela urina sendo aproximadamente 88% eliminado na forma conjugada conhecida como 4-hydroxy-propofol. A eliminação pode ocorrer também pelas fezes cerca de 2% (Jungheinrich et al., 2002).

O rápido metabolismo extra-hepático promovido pela elevada depuração plasmática e o rápido início de ação tornam este fármaco muito indicado para a indução e manutenção anestésica (Trapani et al., 2004) em diversas espécies (Correia et al., 1996; Boscan et al., 2010).

No sistema cardiovascular o propofol apresenta efeito mais proeminente sobre a pressão arterial, sendo diretamente relacionado a menores valores de débito cardíaco (DC). Comumente, isso ocorre devido sua ação na diminuição do tônus simpático que acarretará na perda da resistência vascular, promovendo a redução da pré-carga e conseqüentemente do DC (Hug et al., 1993).

De acordo com Kaiser et al. (2007) o propofol pode ser utilizado em procedimentos de curta duração em suínos, todavia, foi relatada a ocorrência de apneia.

Seu efeito sobre as variáveis cardiovasculares e respiratórias pode ser correlacionado com a dose empregada (Fantoni et al., 1996). Adicionalmente, o propofol deprime o sistema respiratório, reduzindo a ventilação e respostas à hipercapnia e hipóxia (Nieuwenhuijs et al., 2000; Nieuwenhuijs et al., 2001; Jonsson et al., 2005).

O propofol pode ser utilizado em associações pois interage muito bem com hipnóticos intravenosos e voláteis e fármacos agonistas adrenérgicos. Em humanos pré-medicados com dexmedetomidina, o propofol reduziu a dose necessária para sedação, indução e intubação na anestesia (Dutta et al., 2001).

## **2.2 AGONISTAS DOS RECEPTORES ALFA-2 ADRENÉRGICOS**

No início dos anos 60 os fármacos agonistas dos receptores do tipo alfa-2 foram sintetizados com o objetivo de serem utilizados como descongestionante nasal em humanos, entretanto, este efeito não foi observado. Por conseguinte, na Medicina Veterinária sua utilização iniciou a partir dos anos 70 (Baldo e Nunes, 2003).

Os fármacos agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos como a xilazina, romifidina, dexmedetomidina, medetomidina e clonidina, promovem ação agonista dos receptores alfa-2 de transmembrana acoplados a proteína G, que são encontrados na membrana pré e pós-sináptica em diversos tecidos (Paton e Vizi 1969; Wikberg, 1979).

Entretanto, os receptores alfa-2 pós-sinápticos apresentam funções fisiológicas distintas e podem apresentar alterações em vários tecidos diferentes como o fígado, pâncreas, plaquetas, rins, tecido adiposo e olhos (Khan et al., 1999).

Os receptores alfa-2 apresentam três subtipos de isorreceptores que se diferenciam de acordo com afinidade alfa-2a, alfa-2b e alfa-2c, apresentando respostas fisiológicas distintas. A ligação ao receptor alfa-2a promove sedação e analgesia supraespinal, além de bradicardia e hipotensão mediadas centralmente. Contudo, o receptor alfa-2b promove analgesia em sítios da medula espinhal e induz a vasoconstrição de artérias periféricas. Por fim, o receptor alfa-2c associa-se à modulação da analgesia espinhal e, possivelmente, a termorregulação (Kawahara e Bylund, 1985; Rankin, 2017).

Os efeitos ocorrem devido a estimulação do receptor alfa-2 promovendo uma inibição de enzima adenilil ciclase, resultando na formação de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP), um regulador importante da função celular (Kawahara e Bylund, 1985). Mecanismos alternativos também incluem a ativação da proteína G, bloqueando os canais de íons de potássio, levando a uma hiperpolarização de células neuronais, contribuindo para diminuir a excitabilidade neuronal (Aghajanian e VanderMaelen, 1982).

A diminuição da condutância de íon de cálcio nos receptores voltagem dependente, promove a regulação da estimulação de neurotransmissores nos receptores alfa-2, bloqueando a liberação de noradrenalina na fenda sináptica. (Lipscombe et al., 1989; Langer, 1981).

Este bloqueio acontece principalmente em um pequeno núcleo neuronal localizado no tronco cerebral bilateral, onde se localiza o maior grupo de células noradrenérgicas conhecido como *Locus Coeruleus (LC)*. O LC é um importante modulador no estado de vigília-sono e acredita-se que seja o principal local de ação sedativa dos alfa-2 agonistas, bloqueando os receptores localizados neste local (Scheinin e Schwinn, 1992).

Basicamente os efeitos cardiovasculares dos receptores alfa-2 adrenérgicos acontecem devido a inibição do tônus simpático promovida pela diminuição da liberação pré-sináptica de noradrenalina, levando o beneficiamento da atividade do sistema nervoso parassimpático, via acetilcolina. Podem ser observadas algumas alterações incluindo diminuição na frequência cardíaca, bloqueios atrioventriculares de primeiro e segundo grau e conseqüentemente a redução no débito cardíaco (Murrell e Hellebrekers, 2005).

Embora ocorra bradicardia por inibição do tônus simpático, a ativação reflexa dos barorreceptores à vasoconstrição periférica pode também levar a aumento do tônus vagal, comum a fármacos menos seletivos por estimulação inicial de receptores alfa-1 adrenérgicos, causando hipertensão transitória (Valadão et. al., 2000; Murrell e Hellebrekers, 2005).

Sobre o sistema respiratório, sua ação sofre variações entre as espécies podendo promover depressão, de acordo com a dose e fármaco empregado. São relatadas alterações respiratórias devido a ação do fármaco no centro respiratório como a redução da frequência respiratória, diminuição da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e o aumento da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (Young e Jones, 1991; Kastner et al., 2001).

As alterações relacionadas à diurese ocorrem devido o bloqueio da liberação arginina-10 vasopressina no sistema sanguíneo. Isto leva a alterações de pH, osmolaridade e concentração da urina, da mesma maneira que podem ser observadas alterações nas concentrações de cloro e fósforo (Talukder e Hikasa, 2009).

O anel imidazólico nos receptores alfa-2 agonistas inibem a liberação de acetilcolina e inibem de forma direta a liberação de insulina no pâncreas, mas especificamente nas células  $\beta$ , podendo ocasionar hiperglicemia (Gauman et al., 1991).

A redução da motilidade intestinal pode ser observada decorrente da redução do débito cardíaco sistêmico e também da ação na ativação de fibras pré-sinápticas e assim como a diminuição no fluxo sanguíneo arterial cecal (Koenig e Cote, 2006; Valverde, 2010).

### **2.3 Dexmedetomidina**

A dexmedetomidina é um D-isômero com alta especificidade a receptores alfa-2 adrenérgicos, dez vezes mais quando comparada a xilazina, utilizado por suas propriedades sedativas e analgésicas (Belleville et al., 1992).

Apresenta alta ligação proteica, aproximadamente 94% da dexmedetomidina no plasma está ligada a albumina a alfa-1 glicoproteína (Weerink, 2017). Em paciente com disfunção hepática, a fração ligada é reduzida significativamente quando

comparado a paciente saudáveis. Desta forma a dose deve ser reduzida em pacientes com hipoproteïnemia (Afonso e Reis, 2012).

Seu metabolismo ocorre principalmente pela via hepática através da reação de hidroxilação e N-metilação, e sua excreção acontece em torno de 95% pela via renal e 4% fecal (Mato et al., 2002).

A dexmedetomidina apresenta efeito hipertensivo inicial resultante da sua ação em receptores alfa-2 pós-sinápticos nos vasos periféricos, promovendo vasoconstrição e aumento do tônus vagal, levando a bradicardia (Tibirica et al., 1991). Embora, em humanos apresente efeito hipotensivo, em cães este mecanismo parece não estar associado. De acordo com o estudo de Pypendop e Verstegen (1998) que utilizaram na medicação pré-anestésica em cães, a dexmedetomidina na dose de 10µ/kg, a pressão arterial média mostrou resultados acima de 80 mmHg em todos os animais, sugerindo o efeito vasoconstritor periférico do agonista alfa-2 adrenérgico.

Resultados semelhantes foram observados em estudo com suínos submetidos a anestesia intravenosa com cetamina e propofol, associados a dexmedetomidina ou fentanil. Segundo Lervik e colaboradores (2018), a dexmedetomidina quando comparada ao fentanil apresentou valores cardiovasculares semelhantes. Os animais que receberam dexmedetomidina apresentaram maiores valores de frequência cardíaca, pressão arterial, resistência vascular sistêmica e entrega de oxigênio.

Na avaliação de sepse em suínos como modelo experimental, utilizou-se a dexmedetomidina em infusão contínua na dose de 0,8 µg/kg/hora. Neste estudo, o objetivo foi avaliar o desempenho cardíaco e hemodinâmico central e periférico do agonista alfa-2 adrenérgico. Observou-se que o mesmo promoveu diminuição da frequência cardíaca, porém, obteve-se efeito satisfatório em relação a pressão arterial média, apresentando valores estáveis de pressão venosa central nos animais sépticos (Aidoni et al., 2020).

Embora a manutenção da pressão arterial aconteça com a utilização da dexmedetomidina, em cães, o débito cardíaco diminui. O mecanismo ainda não está bem elucidado, mas acredita-se que isto se deva ao aumento da pós carga e da vasoconstrição coronariana promovendo efeito depressor do miocárdio (Pypendop e Verstegen, 1998).

A dexmedetomidina apresenta mínima depressão respiratória em humanos, mesmo quando utilizada em doses altas (Hall et al., 2000; Ebert et al., 2000). Em cães, a dexmedetomidina apresenta diminuição significativa da frequência respiratória devido ao seu efeito sedativo, entretanto, não apresenta alterações significativas de PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub> quando administrada em pacientes conscientes ou anestesiados (Congdon et al., 2013; Pascoe et al., 2015). Adicionalmente, de acordo com a meta-análise de Zhou e colaboradores (2016) o uso da dexmedetomidina em humanos apresentou melhores condições de intubação e preservação das vias aéreas, quando comparada a outros agentes sedativos.

Em suínos anestesiados com propofol-cetamina-dexmedetomidina ou alfaxalona-cetamina-dexmedetomidina submetidos a ventilação espontânea com fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 0,21%, nenhum do animal apresentou apneia. No entanto, os suínos apresentaram hipoxemia moderada a grave, sendo necessária a suplementação de oxigênio (Lervick et al, 2020).

Como vantagem da sua utilização, os seus efeitos cardiovasculares, sedativo e analgésico são reversíveis com a utilização dos antagonistas alfa-2 adrenérgicos (Granholm et al., 2007).

## **2.4 Xilazina**

Desde 1960 a xilazina vem sendo utilizada na veterinária. Este fármaco apresenta boa ação sedativa, miorreloxante e analgésica dose-dependentes (Gleed, 1987; Booth, 1992a; Massone, 1994). A xilazina apresenta seletividade reduzida para receptores alfa-2/alfa-1 de 160 (Guirro et al., 2009). Sua absorção é rápida após a administração, proporcionando meia vida de 2,8 a 5,5 minutos e logo se distribui (Gross, 2003). Entretanto, sua meia vida de eliminação ocorre em aproximadamente 36 minutos e a eliminação total dos seus metabolitos ocorre em três dias (Lemke, 2007)

Ocorre metabolização hepática e o produto desta é a formação do composto 1, amino-2-6-dimetilbenzeno (ADB), apresentando concentrações na urina após quatro horas da administração, sugerindo eliminação renal (Gross, 2003).

Os fármacos agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos promovem diminuição da frequência cardíaca, conseqüentemente diminuição do débito cardíaco e aumento da pressão venosa central. Logo após sua administração, a xilazina promove aumento transitório da pressão arterial e contratilidade do miocárdio, seguido de rápida hipotensão e queda da contratilidade cardíaca (Gleed, 1987). De acordo com Paddleford (2001), a queda abrupta da frequência cardíaca pode induzir o surgimento de bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular primário e secundário, dissociação atrioventricular e arritmia sinusal acentuada.

A xilazina quando administrada pela via intramuscular determina baixo pico plasmático quando comparada a administração intravenosa e também menor estimulação dos receptores alfa-1 adrenérgicos, desta forma apresenta diminuição dos efeitos cardiovasculares e hemodinâmicos (Maze e Tranquilli, 1991).

De acordo com Trim e Gilroy (1985), os principais efeitos cardiovasculares em suínos com a utilização da xilazina foram a bradicardia, a diminuição do débito cardíaco e da pressão parcial de oxigênio e aumento da resistência vascular.

Da mesma maneira, no estudo de Tendillo e colaboradores (1996), no qual utilizaram três fármacos alfa-2 agonistas, incluindo a xilazina, observaram efeitos semelhantes na frequência cardíaca, como bradicardia e redução do índice cardíaco. Entretanto, não foram encontrados efeitos sobre as variáveis de pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ( $\text{PaCO}_2$ ), pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ( $\text{PaO}_2$ ) e pH sanguíneo.

Sobre os efeitos respiratórios, a administração de xilazina promove diminuição da frequência respiratória, no entanto, nas doses usuais, não proporciona alterações na  $\text{PaO}_2$ , a  $\text{PaCO}_2$  e o pH. Provavelmente isto ocorra de maneira compensatória, pelo aumento do volume corrente (Haskins et al., 1986; Lavoie, 1992).

A xilazina apresenta efeito hiperglicemiante em todas as espécies. Esse efeito é transitório e se deve a ação do fármaco nos receptores alfa-2 adrenérgicos, pela estimulação dos receptores pós-sinápticos das células  $\beta$  do pâncreas (Cullen, 1996).

## 2.5 Cetamina

A cetamina (2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona) é um fármaco anestésico predominantemente utilizado na anestesia de humanos e animais (Domino et al., 1965).

O mecanismo de ação baseia-se principalmente na ação do antagonismo do receptor NMDA do tipo não competitivo. A cetamina bloqueia o sítio de ligação de fenciclidina no receptor NMDA o que por sua vez impede a despolarização do neurônio. Além disso, age em inúmeros receptores, incluindo nicotínicos, muscarínicos, receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , atuando sobre os canais de sódio do sistema nervoso central e periférico, os canais monoaminérgicos e os de cálcio voltagem dependentes (Best et al., 2014)

Sua lipossolubilidade proporcionando rápida passagem pela barreira hematoencefálica e baixa capacidade de ligação proteica. Exibe meia vida de distribuição em média de 7 a 11 minutos em humanos (Gales e Maxwell, 2018).

A cetamina é metabolizada pelo fígado através do sistema citocromo P450 em norcetamina, que é um metabolito ativo. sucessivamente, a norcetamina é secretada na urina e pela bile (Chang et al., 1974).

No sistema cardiovascular, a cetamina se diferencia de qualquer outro anestésico injetável apresentando efeitos estimulantes, com efeito inotrópico positivo, predispondo a aumento da frequência cardíaca, aumento da resistência vascular sistêmica e pulmonar, conseqüentemente causando hipertensão arterial sistêmica e pulmonar (Muir et al., 1992; Valadão et al., 2010).

Embora apresente alterações no sistema cardiovascular, a cetamina, é um depressor respiratório moderado, promovendo poucas alterações nos gases sanguíneos (Valadão, 2002).

A associação de cetamina, xilazina e midazolam, nas doses de 10, 2 e 0,25 mg/kg respectivamente, proporcionou 55 minutos de anestesia em suínos (Ajadi et al., 2008). Em outro estudo, a associação de cetamina, azaperone, detomidina e butorfanol apresentou melhores escores de anestesia, analgesia e tempo de sedação

quando comparada com a associação dos fármacos azaperone-tiletamina-zolazepam em suínos para anestesia a campo (Heinonen et al., 2009).

## 2.6 Midazolam

Trata-se do benzodiazepínico atualmente mais utilizado na anestesia veterinária. O fármaco desta categoria potencializa a ação inibitória gabaérgica, gerando o aumento do influxo de cloro pelas membranas dos neurônios resultando em hiperpolarização (Holliday et al., 1970; Tobias et al., 2006). Sendo assim, pode-se observar nos pacientes efeito ansiolítico, anticonvulsivante e relaxamento muscular.

O midazolam é hidrossolúvel, possui pH 4,0 e apresenta taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 96 a 98%. A biodisponibilidade pela via intramuscular atinge mais que 90%, com concentração plasmática máxima em até 15 minutos, em cães (Matthews et al., 1990).

A metabolização ocorre pela via hepática independente da via de administração. Ocorre biotransformação pelas vias oxidativas microsossomais hepática ou conjugação glucoronídica e eliminação renal (Nascimento, 2007).

No estudo de Marques et al., (1995) quando se utilizaram midazolam e droperidol na dose 0,4 mg/kg, ambos pela via intramuscular em suínos, não foram observadas alterações nos parâmetros cardiovasculares e hemogasométricas. Essa associação promoveu boa tranquilização e relaxamento muscular, perda dos reflexos posturais, indiferença ao meio ambiente e manutenção de reflexos protetores, durante 60 minutos.

Segundo Demestilha e colaboradores (2010) o midazolam associado ao remifentanil torna-se uma opção viável para indução e intubação em suínos, embora doses adicionais de midazolam possam ser necessárias.

Em cirurgias experimentais em suínos, o midazolam foi utilizado em associação com o fentanil e o propofol em infusão contínua e foi observada anestesia segura para procedimentos de prolongada duração (Kaiser, 2003).

## 2.7 Isoflurano

O isoflurano é um anestésico geral inalatório utilizado na indução e manutenção da anestesia. Tem capacidade de promover hipnose, amnésia, euforia, excitação e hiperreflexia em doses baixas. Entretanto, em doses elevadas é capaz de promover anestesia profunda, relaxamento muscular e diminuição das respostas motoras e autonômicas ao estímulo nocivo (Ferreira, 2004).

Possui baixo coeficiente de solubilidade sangue:gás 1,46 (Oliva e Fantoni, 2010) e concentração alveolar mínima (CAM) de 1,55% em suínos (Yasuda, 1990). Seu principal metabolito é o ácido trifluoroacético e a taxa de metabolização é baixa, cerca de 0,2% aproximadamente, por meio de enzimas do citocromo P450 e o restante do isoflurano sofre eliminação de maneira inalterada pelos pulmões (Preckel e Bolten, 2005; Oliva e Fantoni, 2010),

O isoflurano promove depressão cardiovascular dose-dependente definida pela diminuição da pressão arterial sistêmica que ocorre principalmente devido a redução da resistência vascular sistêmica (Mutoh et al., 1997).

De acordo com Becker et al., (1984) ao utilizar isoflurano em suínos submetidos à ventilação mecânica, observou-se efeito cronotrópico e inotrópico negativos sobre a musculatura cardíaca, porém com discreta redução da pressão arterial.

Quanto ao sistema respiratório, o isoflurano possui maior efeito depressor, quando comparado ao halotano. Ocorre diminuição do volume minuto (VM) e o aumento dos níveis de PaCO<sub>2</sub> (Oliva e Fantoni, 2010). Adicionalmente, o isoflurano possui efeitos irritantes para as vias aéreas, sendo capaz de causar tosse e aumento das secreções de vias aéreas (Ughini, 1997).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Determinar os efeitos do propofol empregado isoladamente ou associado à dexmedetomidina ou xilazina na qualidade de indução e intubação e sobre variáveis cardiorrespiratórias e tempo de recuperação anestésica em suínos pré-medicados com cetamina e midazolam e mantidos com isofluorano.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Determinar a dose de propofol necessária para intubação orotraqueal, com diferentes protocolos de indução.
- Verificar os efeitos cardiovasculares e respiratórios da dexmedetomidina na indução da anestesia com propofol em suínos.
- Verificar os efeitos cardiovasculares e respiratórios da xilazina na indução da anestesia com propofol em suínos.
- Avaliar a qualidade e o tempo de recuperação com o uso alfa-2 agonistas durante a indução anestésica em suínos
- Avaliar a qualidade de intubação orotraqueal e da indução da anestesia determinados pela associação de fármacos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos com o propofol, segundo a escala de Covey-Crump e Murison (2008)
- Verificar a ocorrência de reações adversas, com diferentes protocolos de indução.
- Avaliar o consumo do isofluorano na anestesia com diferentes protocolos de indução.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Animais

Este projeto foi aprovado da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), da FCAV/Unesp sob protocolo nº 5409/20.

Foram utilizados 24 suínos de raça Large White adultos, machos e com peso médio de  $23 \pm 4$  kg provenientes de produtor especializado na criação da espécie. Os animais foram mantidos no setor de suinocultura do Departamento de Zootecnia da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) ou no biotério de Medicina Veterinária da Universidade de Franca (UNIFRAN), por um período de 15 dias para adaptação, sendo fornecida ração comercial própria para a espécie e água *ad libitum*.

Os animais foram submetidos a jejum alimentar e hídrico de 12 horas no dia anterior a realização do estudo.

Os animais (n=24) compuseram três grupos, com 8 animais, denominados, a partir daqui GP (grupo propofol), GPD (grupo propofol e dexmedetomidina), GPX (grupo propofol e xilazina), os quais diferenciaram-se de acordo com o protocolo experimental como descrito a frente, no item a seguir. A distribuição dos suínos nos grupos foi feita por sorteio.

Após o término do estudo, os animais foram ofertados para doação.

### 4.2 Protocolo Experimental

Como medicação pré-anestésica, os animais receberam cetamina<sup>1</sup> e midazolam<sup>2</sup>, ambos pela via intramuscular de forma profunda no musculo semimembranoso, nas doses de 10 e 0,5 mg/kg, respectivamente, diluídos entre si na mesma seringa. Aguardaram-se 15 minutos e, em seguida, foi realizada tricotomia e antissepsia com clorexidine degermente a 2% e álcool 70% na face lateral do pavilhão auricular direito, para cateterização da veia auricular com catéter de diâmetro adequado ao porte do animal.

---

<sup>1</sup> Cetamin- Cloridrato de Cetamina 10%- Syntec, Barueri – SP, Brasil

<sup>2</sup> Midazolam 5mg/ml – Hipolabor Farmaceutica Ltda – Sabara, MG, Brasil.

Ato contínuo, os animais foram submetidos à indução, sempre pela mesma pessoa de acordo com o protocolo proposto para cada grupo, como segue:

**GP:** A indução anestésica foi realizada com propofol<sup>3</sup> administrado pela via intravenosa, durante 1 minuto na dose necessária à perda do reflexo laringotraqueal identificada pela ausência do reflexo palpebral e de deglutição.

**GPD:** A indução anestésica foi realizada com dexmedetomidina<sup>4</sup> na dose de (2µ/kg), administrada em bolus, seguida imediatamente de propofol<sup>4</sup>, ambos administrado pela mesma via, na dose necessária à perda do reflexo laringotraqueal identificada pela ausência do reflexo palpebral e de deglutição ambos em 1 minuto.

**GPX:** A indução anestésica foi realizada com a associação de xilazina<sup>5</sup> (0,5mg/kg), em bolus, seguido de propofol<sup>4</sup>, ambos administrado pela via intravenosa, no volume necessário para intubação orotraqueal, até que ocorresse a perda do reflexo palpebral e de deglutição, ambos em 1 minuto.

Após a indução, os animais foram posicionados em decúbito esternal com a cabeça estendida em relação ao pescoço formando ângulo aproximado de 135 graus. Em seguida, os suínos foram intubados, sempre pela mesma pessoa, com sonda orotraqueal tipo Murphy de diâmetro adequado ao tamanho do animal. A intubação foi realizada com auxílio de laringoscópio<sup>6</sup> com lâmina de metal reta tipo "Flaqq" e fio guia posicionado no interior do tubo orotraqueal. Os animais foram posicionados em decúbito dorsal, para a introdução de um cateter venoso central<sup>7</sup> na veia jugular interna, onde também foi realizada antissepsia e tricotomia da face medial do membro pélvico esquerdo com clorexidine degermante a 2% e álcool a 70% e introduzido um catéter na artéria femoral direita de diâmetro adequado ao porte do animal, o qual, foi utilizado para mensuração da pressão arterial média de maneira invasiva.

Em seguida, o tubo orotraqueal foi conectado ao aparelho de anestesia inalatória<sup>8</sup>, com circuito circular valvular com reinalação parcial de gases. Os animais foram imediatamente submetidos ao isoflurano diluído em oxigênio sobre um fluxo contínuo de 2 L de oxigênio a 100% por meio de vaporizador calibrado<sup>7</sup>, mantidos em

---

<sup>3</sup> Propovam – Cristalia – Sao Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Extodin ® cloridrato de dexmedetomidina 100 µg/mL- União química farmacêutica nacional s/a,- Embu-Guaçu, SP, Brasil

<sup>5</sup> Anasedan – Cloridrato de Xilazina 2%- Ceva, Paulínia, SP, Brasil.

<sup>6</sup> Laringoscópio Convencional - MD - Lâmina Reta – Macrosul – Curitiba, SP, Brasil

<sup>7</sup> Vaporizador Calibrado Isoflurano HB- São Paulo, SP, Brasil

ventilação espontânea, se necessário realizado ventilação assistida. O anestésico foi administrado na concentração inicial de 1.3V%, o qual foi ajustado quando necessário para que os animais permanecessem no plano 2 e estágio III segundo Guedel (Guedel, 1951). O tempo de anestesia inalatória foi de 60 minutos, findo os quais o fornecimento do anestésico inalatório foi cessado e seu consumo mensurado, e os animais foram mantidos em decúbito lateral direito.

A extubação orotraqueal foi realizada posteriormente ao retorno do reflexo laringotraqueal. Ato contínuo, os animais foram encaminhados para a sala de recuperação anestésica.

Os parâmetros de interesse foram colhidos 15 minutos após a administração pela via intramuscular da associação de cetamina<sup>1</sup> e midazolam<sup>2</sup> (M15), imediatamente após a intubação (Mint1). Sucessivamente, os parâmetros foram avaliados a cada dez minutos, durante uma hora, representados pelos momentos Mint10, Mint20, Mint30, Mint40, Mint50 e Mint60.

As variáveis estudadas foram as que seguem:

#### **4.2.1 Dose de propofol necessária à intubação orotraqueal**

A dose de propofol, em mg/kg, mensurada e catalogada para cada animal. Nos casos em que houve necessidade de mais de uma tentativa de intubação, as doses complementares foram acrescidas à primeira.

#### **4.2.2 Consumo de isofluorano durante a anestesia**

O consumo foi calculado pelo volume final (mL) de isofluorano através do esvaziamento do vaporizador em posição vertical sobre uma seringa vedada através de consumo durante os 60 minutos de anestesia inalatória.

#### **4.2.3 Qualidade de indução**

A qualidade da indução foi determinada por um único avaliador, o qual não tinha conhecimento dos tratamentos sorteados para a indução anestésica. A classificação foi determinada a partir dos escores definidos por Covey-Crump e Murison (2008) e reproduzidos na Tabela 1.

---

8- Aparelho de anestesia Shape – HB- São Paulo, SP, Brasil.

**Tabela 1.** Escores de qualidade de indução, segundo Covey-Crump e Murison (2008), em suínos (n=8) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano.

Escore	Qualidade de Indução	
1	Satisfatória	ausência de excitação
2	Moderada	excitação leve com movimento de pedalar suave ou tremor muscular
3	Insatisfatória	excitação marcante, tremores musculares, movimento de pedal de cabeça.

#### 4.2.4 Qualidade de intubação

A qualidade da intubação foi determinada por um único avaliador, o qual não tinha conhecimento dos tratamentos sorteados para a indução anestésica. A classificação foi determinada a partir dos escores definidos por Covey-Crump e Murison (2008) e reproduzidos na Tabela 2.

**Tabela 2.** Escores de qualidade de intubação em suínos (n=8) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano, segundo Covey-Crump e Murison (2008).

Escore	Qualidade de Intubação	
1	Satisfatória	Ausência de salivação, tosse, movimento de língua e mandíbula.
2	Moderado	Alguns movimentos de língua e tosse suave.
3	Insatisfatória	Movimento marcante de língua e mandíbula e salivação ou tosse.
4	Fracos	Presença de movimento marcante de língua e mandíbula e salivação aplicação de dose adicional de propofol para realizar a intubação.

#### 4.2.5 Avaliação de recuperação

Após a extubação, os suínos foram mantidos em decúbito lateral direito sem nenhuma assistência para observação das etapas de recuperação, como seguem:

- **Tempo de extubação:** período compreendido entre o final do Mint60 e o retorno do reflexo orotraqueal, dado em minutos, identificado pela presença de deglutição, mastigação ou tosse, ocasião na qual o tubo orotraqueal foi retirado.

- **Capacidade de se manter em decúbito esternal:** período compreendido entre a extubação, momento em que os suínos foram capazes de assumir decúbito esternal, sem estímulo externo, dado em minutos.
- **Capacidade de se locomover:** período compreendido entre a extubação, dado em minutos e o momento em que o suíno ficou em posição quadrupedal e se locomoveu, mesmo que moderadamente atáxico.

#### 4.2.6 Reações adversas

Durante a indução e recuperação, foi avaliada a ocorrência de outras reações como apneia, secreção e sangue no tubo orotraqueal, êmese, salivação, micção ou nistagmo.

#### 4.2.7 Variáveis respiratórias

##### 4.2.7.1 Frequência Respiratória ( $f$ ) e fração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO<sub>2</sub>)

Para avaliação no momento M15, a frequência respiratória ( $f$ ) em movimentos por minutos foi obtida pela observação e contagem dos movimentos da parede torácica em um minuto. Nos momentos Mint1 ao Mint60, a mensuração da frequência respiratória e da fração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO<sub>2</sub>) em mmHg, foram determinadas com auxílio do monitor de perfil respiratório<sup>11</sup>, com o uso de sensor acoplado na extremidade proximal do tubo orotraqueal, imediatamente após a intubação.

##### 4.2.7.2 Saturação da Oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>)

Foi realizada a avaliação da saturação da oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) em %, a partir do momento M15, e utilizou-se monitor multiparamétrico<sup>8</sup>, cujo conjunto emissor/sensor foi posicionado na língua dos animais.

---

<sup>8</sup> Dixtal - DX-2010D-C. Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda., Manaus, AM, Brasil –

## **4.2.8 Variáveis cardiovasculares**

### **4.2.8.1 Frequência Cardíaca**

Foi obtida nos diferentes tempos por meio da leitura direta do valor fornecido pela modulo de oximetria do monitor multiparametrico.

### **4.2.8.2 Pressão arterial média (PAM)**

Foi mensurada, em mmHg, a partir do M1 pelo método direto após introdução de um cateter<sup>9</sup> na artéria femoral direita dos animais sendo acoplado a um sistema tubular com manômetro e a interface solução heparinizada/ar posicionada a altura do coração, conforme descrito por Nunes, Costa e Neto (1993).

### **4.2.9 Temperatura retal (t)**

A temperatura retal foi avaliada em todos os momentos, em graus Celsius, mensurada com auxílio de sensor introduzido na região retal e acoplado ao monitor multiparamétrico<sup>10</sup>.

---

<sup>9</sup>Cateter BD 20g Angiocath ® – Becton Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda – Juiz de Fora, MG, Brasil

<sup>10</sup> Dixtal - DX-2010D-C. Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda., Manaus, AM, Brasil –

### **4.3 MÉTODO ESTATÍSTICO**

Os dados não paramétricos foram avaliados pelo teste de Kruskal-Wallis para variáveis qualitativas e teste exato de Fisher para tabelas de contingência.

Os dados paramétricos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) de dois fatores, onde o momento e o grupo foram considerados fatores aleatórios. O teste de Tukey foi aplicado para avaliar comparações múltiplas.

O pacote estatístico SPSS, versão 26 foi utilizado para todas as análises considerando-se o nível de significância de 5 %.

## 5. RESULTADOS

Serão apresentadas a seguir em forma tabular e gráfica, as médias e desvios padrão.

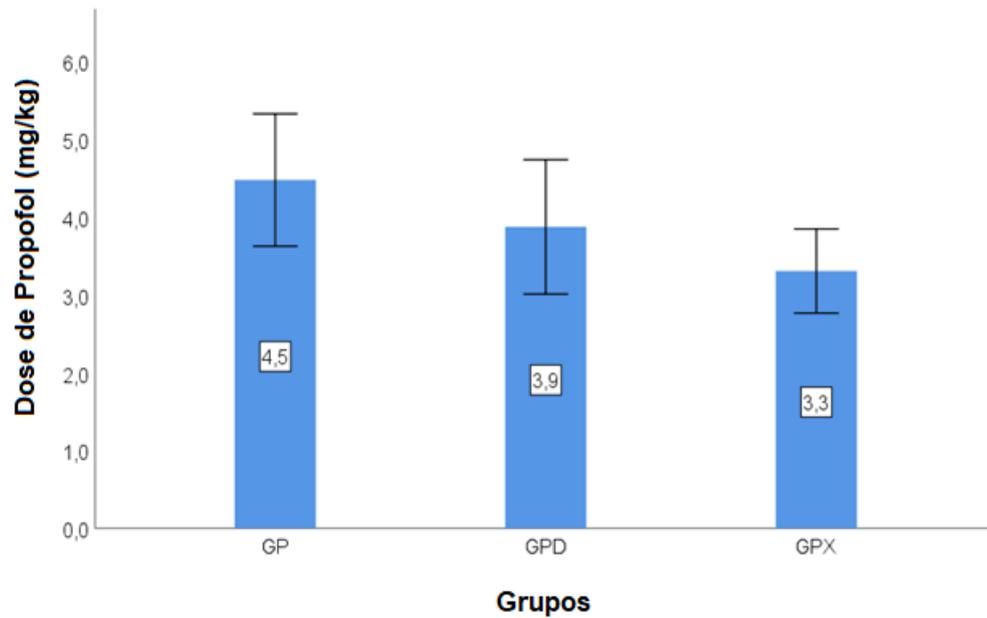
### 5.1 Dose de propofol necessária para intubação orotraqueal

A dose de propofol (mg/kg) necessária para a intubação orotraqueal não apresentou diferença significativa em relação aos grupos (Tabela 3 e Figura 1).

**Tabela 3.** Médias e desvios padrão ( $\bar{x} \pm s$ ) das doses de propofol (mg/kg), em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isofluorano. Jaboticabal - SP – 2021.

<b>Grupo</b>	<b>Dose de Propofol (mg/kg)</b>
<b>GP</b>	4,5 ± 1,0 <sup>a</sup>
<b>GPD</b>	3,9 ± 1,0 <sup>a</sup>
<b>GPX</b>	3,3 ± 0,6 <sup>a</sup>

Médias seguidas pelas mesmas letras, nas colunas, não diferem entre si ( $p < 0,05$ ).



**Figura 1.** Médias e desvios padrão ( $x \pm s$ ) das doses de propofol (mg/kg), em suínos ( $n=8$ ) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano - Jaboticabal, SP – 2021.

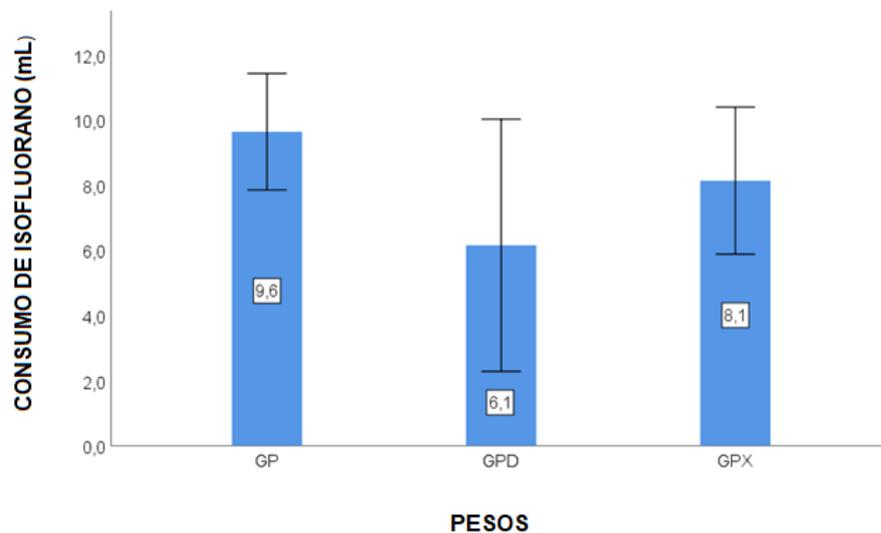
## 5.2 Consumo de isoflurano (mL) durante a anestesia

O consumo de isoflurano (mL) não apresentou diferença significativa em relação aos grupos (Tabela 4 e Figura 2).

**Tabela 4.** Médias e desvios padrão ( $\bar{x} \pm s$ ) do consumo de isoflurano (mL) em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano - Jaboticabal, SP – 2021.

Grupos	Consumo de Isoflurano (mL)
GP	9,6 ± 2,1
GPD	6,1 ± 4,2
GPX	8,1 ± 2,7

Médias não diferem entre si ( $p < 0,05$ ).



**Figura 2.** Médias e desvios padrão ( $\bar{x} \pm s$ ) do consumo de isoflurano (mL) em suínos (n=8) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano - Jaboticabal, SP – 2021.

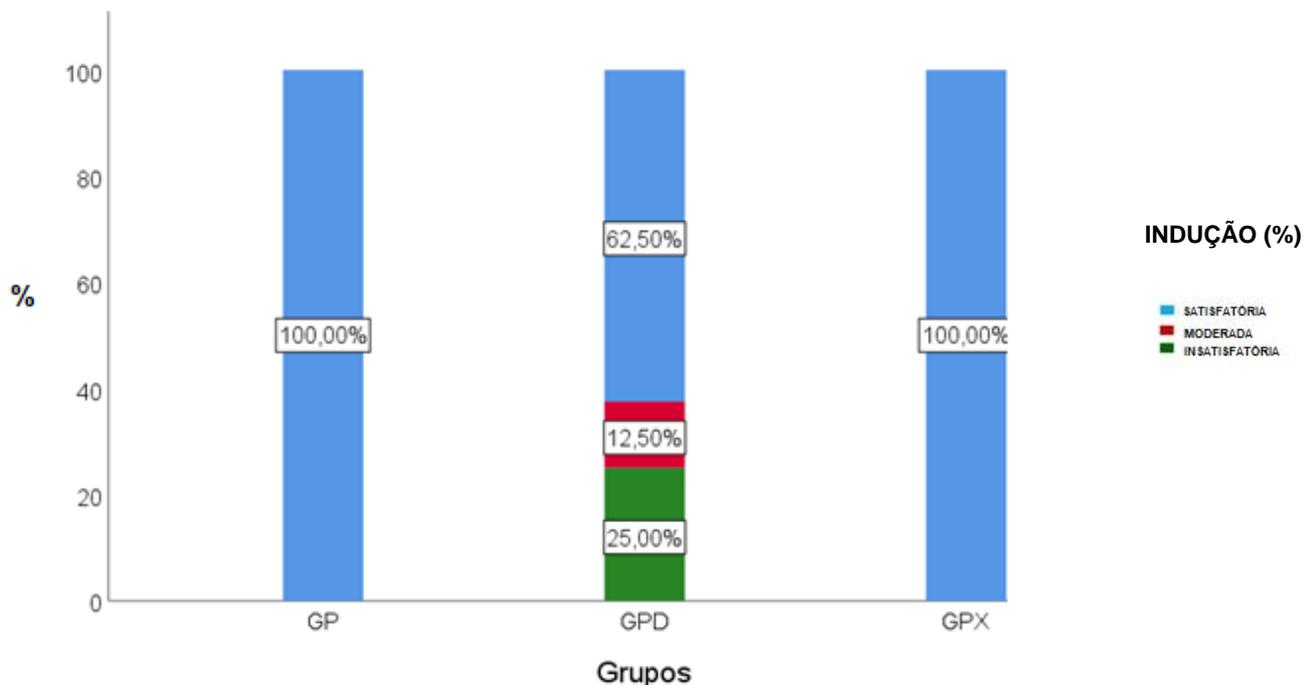
### 5.3 Qualidade de indução

Em relação aos escores de qualidade de indução não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Tabela 5 e Figura 3).

**Tabela 5.** Distribuição dos escores de indução em porcentagem (%), em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isofluorano - Jaboticabal, SP – 2021.

		Indução			
		SATISFATÓRIA	MODERADA	INSATISFATÓRIA	TOTAL
Grupo	GP	100%	0%	0%	100%
	GPD	63%	13%	25%	100%
	GPX	100%	0%	0%	100%

Médias não diferem entre si ( $p < 0,05$ ).



**Figura 3.** Distribuição dos escores de indução em porcentagem (%), em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado a dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isofluorano - Jaboticabal, SP – 2021.

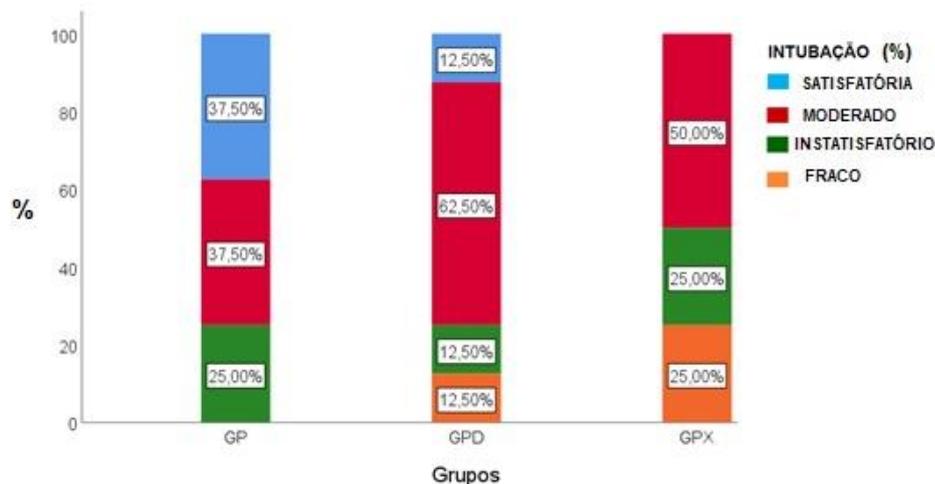
#### 5.4 Qualidade de intubação

Em relação aos escores de qualidade de intubação não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Tabela 6 e Figura 4).

**Tabela 6.** Distribuição dos escores de intubação em porcentagem (%), em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isofluorano - Jaboticabal, SP – 2021.

Qualidade de Intubação					
	SATISFATÓRIA	MODERADA	INSTATISFATÓRIA	RUIM	Total
GP	38%	38%	25%	0%	100%
GPD	13%	63%	13%	13%	100%
GPX	0%	50%	25%	25%	100%

Médias não diferem entre si ( $p < 0,05$ ).



**Figura 4.** Distribuição dos escores de intubação em porcentagem (%) em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isofluorano - Jaboticabal, SP – 2021.

## 5.5 Período de recuperação

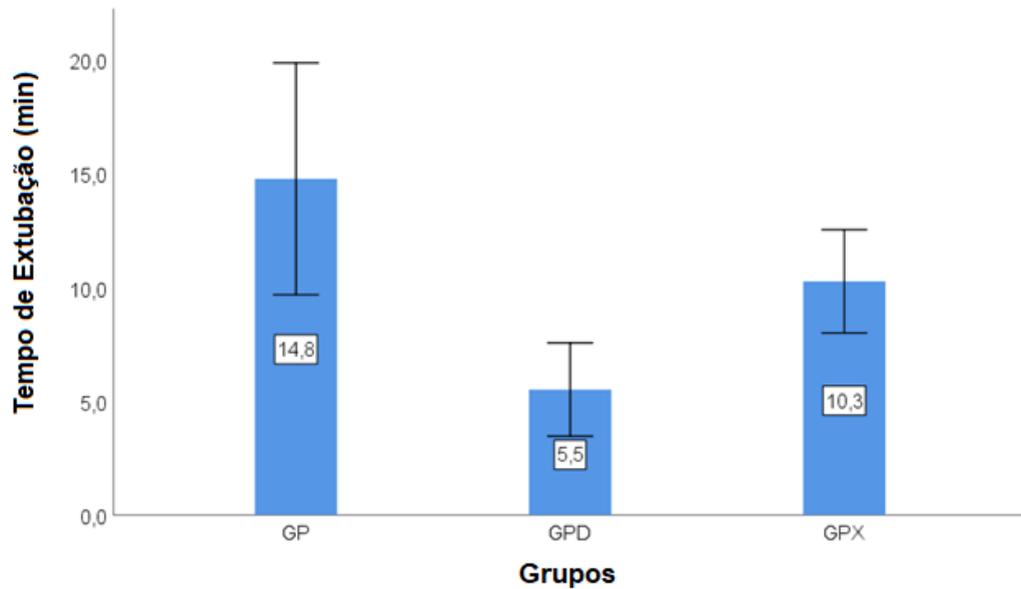
O tempo de extubação (min) foi significativamente diferente entre os grupos GP, GPD e GPX, sendo que o tempo de extubação do GPD foi menor que os demais e GP foi maior que GPX.

A capacidade de se manter em decúbito esternal (min) não apresentou diferença estatística entre os grupos. O tempo (min) necessário para que os animais tenha capacidade de se locomover o grupo GP foi menor que o GPX (Tabela 7) e (Figura 5, 6 e 7).

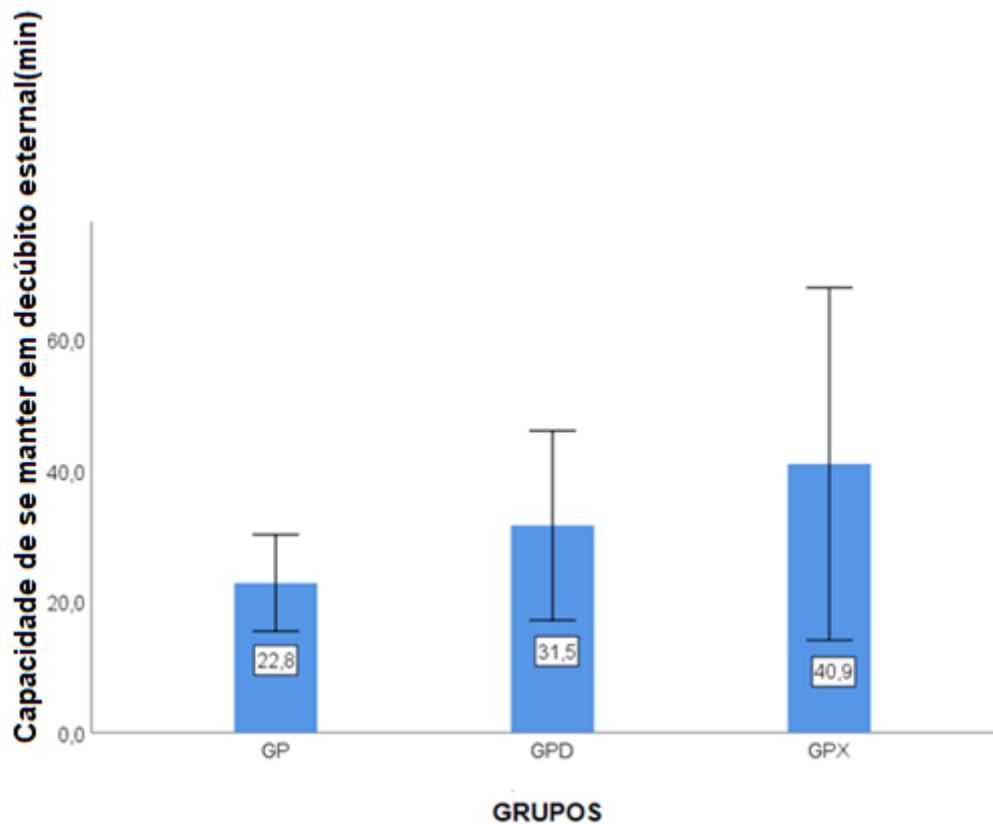
**Tabela 7.** Médias e desvios padrão ( $\bar{x} \pm s$ ) da qualidade de recuperação em minutos (tempo de extubação, capacidade de se manter em decúbito esternal e capacidade de se locomover), em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano - Jaboticabal, SP – 2021.

	Grupos		
	GP	GPD	GPX
<b>Tempo de extubação</b>	14,8 ± 6,1 <sup>A</sup>	5,5 ± 2,4 <sup>B</sup>	10,3 ± 2,7 <sup>C</sup>
<b>Capacidade de se manter em decúbito esternal</b>	22,8 ± 8,8 <sup>A</sup>	31,5 ± 17,2 <sup>A</sup>	40,9 ± 32,1 <sup>A</sup>
<b>Capacidade de se locomover</b>	46,5 ± 10,7 <sup>A</sup>	74,5 ± 26,5 <sup>AB</sup>	106,6 ± 56,9 <sup>B</sup>

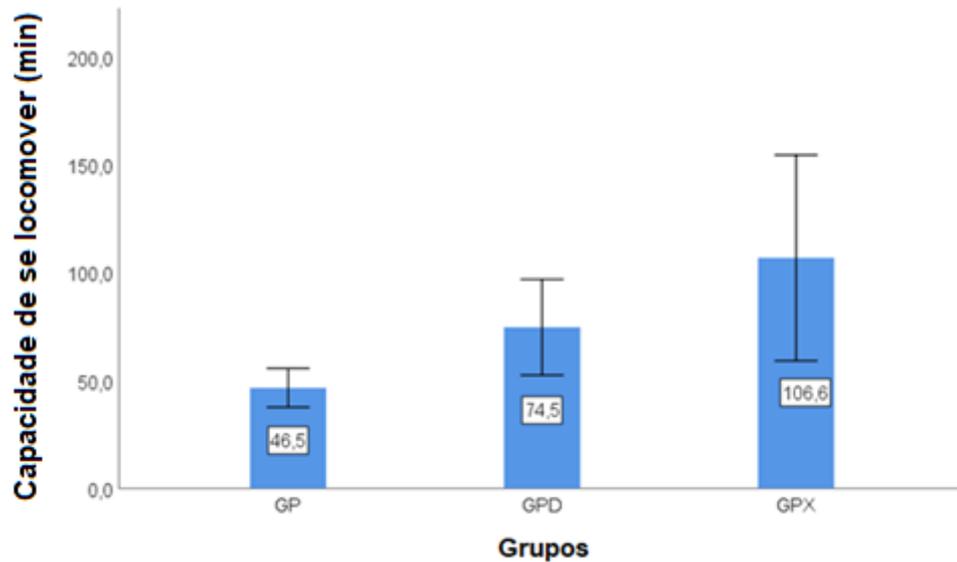
Entre grupos: médias seguidas por letras maiúsculas distintas nas linhas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).



**Figura 5.** Médias e desvios padrão ( $x \pm s$ ) do tempo de extubação, em suínos ( $n=24$ ) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano - Jaboticabal, SP – 2021.



**Figura 6.** Médias e desvios padrão ( $x \pm s$ ) da capacidade de se manter em decúbito esternal, em suínos (n=8) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano - Jaboticabal, SP – 2021. –



**Figura 7.** Médias e desvios padrão ( $x \pm s$ ) capacidade de se locomover, em suínos (n=8) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano - Jaboticabal, SP – 2021.

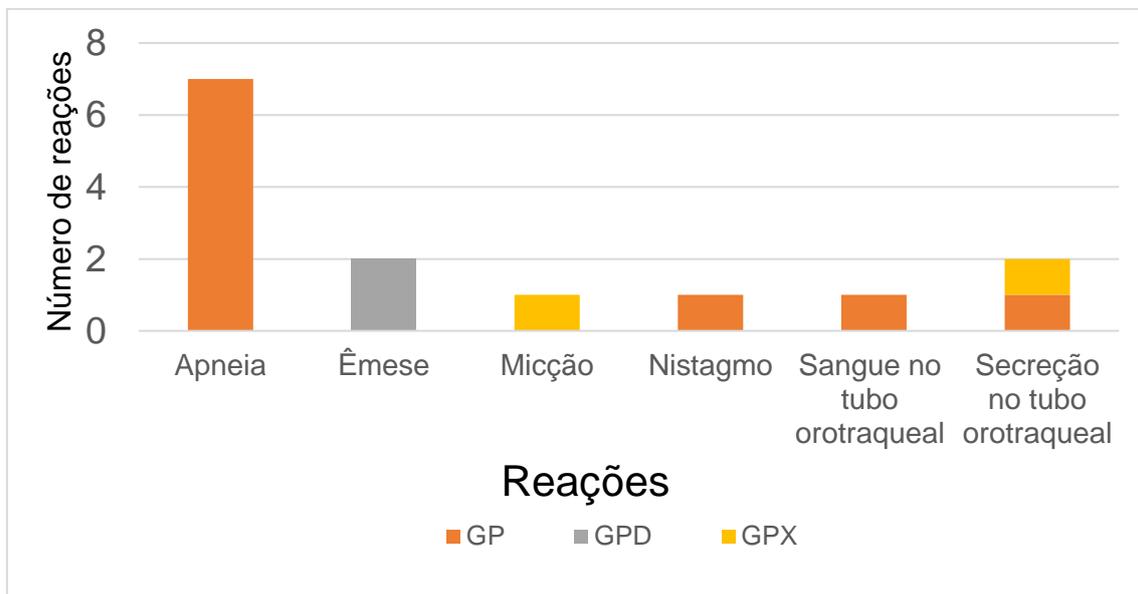
## 5.6 Reações adversas

Foi observada a maior ocorrência de apneia durante a indução anestésica no grupo GP (Tabela 8 e Figura 8).

**Tabela 8.** Número de animais, nos quais foram observadas outras reações como apneia, êmese, micção, sangue no tubo orotraqueal, secreção no tubo orotraqueal em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isofluorano - Jaboticabal, SP – 2021.

Grupos	Reações					
	Apneia	Êmese	Micção	Nistagmo	Sangue no tubo orotraqueal	Secreção no tubo orotraqueal
GP	7 <sup>A</sup>	0 <sup>A</sup>	0 <sup>A</sup>	1 <sup>A</sup>	1 <sup>A</sup>	1 <sup>A</sup>
GPD	0 <sup>B</sup>	2 <sup>A</sup>	0 <sup>A</sup>	0 <sup>A</sup>	0 <sup>A</sup>	0 <sup>A</sup>
GPX	0 <sup>B</sup>	0 <sup>A</sup>	1 <sup>A</sup>	0 <sup>A</sup>	0 <sup>A</sup>	1 <sup>A</sup>
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

Entre grupos: médias seguidas por letras maiúsculas distintas nas colunas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).



**Figura 8.** Número de animais, nos quais foram observadas outras reações como apneia, êmese, micção, sangue no tubo orotraqueal, secreção no tubo orotraqueal em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isofluorano - Jaboticabal, SP – 2021.

## 5.7 Parâmetros gerais

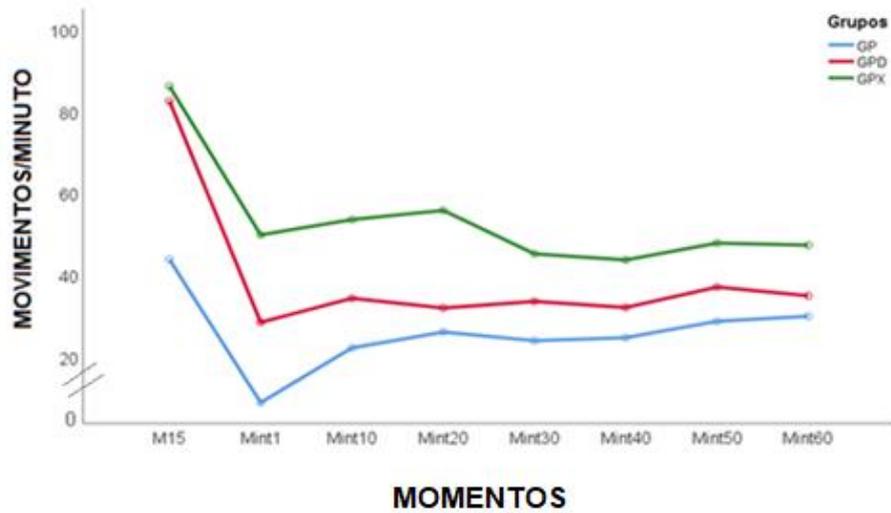
### 5.7.1 Frequência Respiratória ( *f* )

Não foram evidenciadas diferenças dentro dos grupos, entretanto apresentou diferença estatística entre os momentos. Sendo o grupo GPD, o momento M15 foi significativamente maior que os demais momentos. No grupo GP, a média de *f* no M15 foi maior que Mint1, Mint10, Mint30 e Mint40 e no Mint1 foi menor que o Mint50 e o Mint60 (Tabelas 9 e Figura 9).

**Tabela 9.** Médias e desvios padrão ( $x \pm s$ ) de *f* (movimentos/minuto) em suínos (n=8) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano - Jaboticabal, SP – 2021.

<i>f</i>	Momentos							
	M15	Mint1	Mint10	Mint20	Mint30	Mint40	Mint50	Mint60
GP	43,8±17,7 <sup>Aa</sup>	8,8±20,3 <sup>Ac</sup>	22,1±7,7 <sup>Abc</sup>	26,0±7,6 <sup>Aabc</sup>	23,9±5,2 <sup>Abc</sup>	24,6±8,0 <sup>Abc</sup>	28,6±6,7 <sup>Aab</sup>	29,9±7,1 <sup>Aab</sup>
GPD	82,5±30,3 <sup>Aa</sup>	28,4±12,1 <sup>Ab</sup>	34,3±14,4 <sup>Ab</sup>	31,9±17,8 <sup>Ab</sup>	33,5±22,1 <sup>Ab</sup>	32,0±14,1 <sup>Ab</sup>	37,0±12,0 <sup>Ab</sup>	34,9±12,3 <sup>Ab</sup>
GPX	86,1±69,5 <sup>Aa</sup>	28,9±20,6 <sup>Aa</sup>	53,5±41,0 <sup>Aa</sup>	55,8±32,7 <sup>Aa</sup>	45,1±12,9 <sup>Aa</sup>	43,6±14,4 <sup>Aa</sup>	47,8±13,0 <sup>Aa</sup>	47,3±14,5 <sup>Aa</sup>

Entre grupos: médias seguidas por letras maiúsculas distintas nas colunas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).  
 Entre momentos: médias seguidas por letras minúsculas distintas nas linhas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).  
 (M15): 15 minutos após a administração intramuscular da associação de cetamina e midazolam; (Mint1): imediatamente após a intubação; (Mint10): 10 minutos após a intubação; (Mint 20): 20 minutos após a intubação; (Mint 30): 30 minutos após a intubação; (Mint40): 40 minutos após a intubação; (Mint50): 50 minutos após a intubação; (Mint60): 60 minutos após a intubação.



**Figura 9.** Médias de  $f$  (movimentos/minuto) em suínos ( $n=8$ ) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano - Jaboticabal, SP – 2021.

### 5.7.2 Dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO<sub>2</sub>)

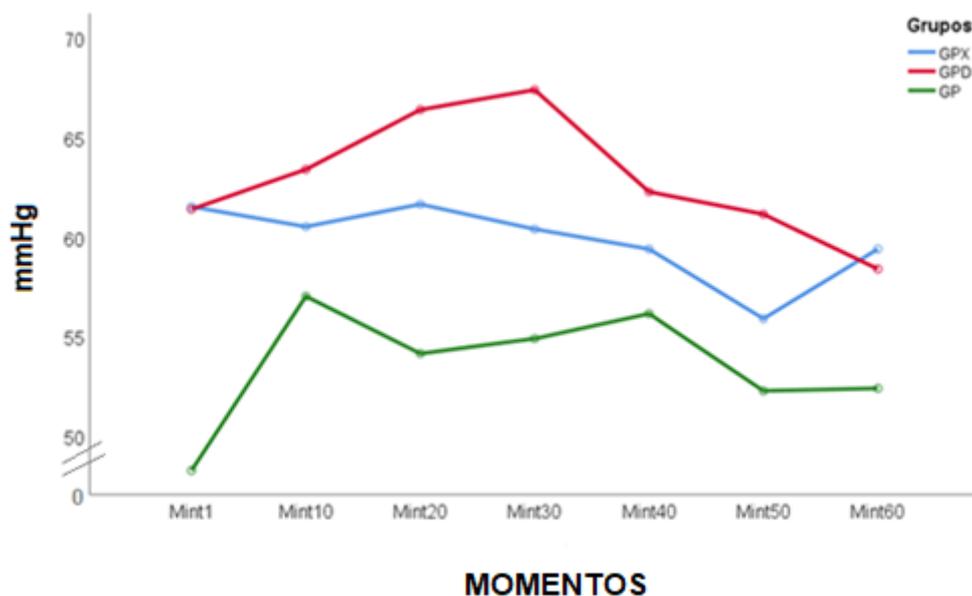
Não foram evidenciadas diferenças entre os grupos, entretanto apresentou diferença estatística entre os momentos.

O grupo GP apresentou valores de ETCO<sub>2</sub> menores que o GPX e GPD nos momentos Mint1 e Mint20 (Tabela 10 e Figura 10).

**Tabela 10.** Médias e desvio padrão ( $\bar{x} \pm s$ ) de ETCO<sub>2</sub> (mmHg), em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano - Jaboticabal, SP – 2021.

ETCO <sub>2</sub>	Momentos						
	Mint1	Mint10	Mint20	Mint30	Mint40	Mint50	Mint60
<b>GP</b>	48,3±8 <sup>Aa</sup>	57,0±9,8 <sup>Aa</sup>	54,1±6,1 <sup>Aa</sup>	54,9±6,7 <sup>Aa</sup>	56,1±5,3 <sup>Aa</sup>	52,3±5,9 <sup>Aa</sup>	52,4±6,7 <sup>Aa</sup>
<b>GPD</b>	61,4±5,4 <sup>Ba</sup>	63,4±10,8 <sup>Aa</sup>	66,4±12,1 <sup>Ba</sup>	67,4±12,3 <sup>Aa</sup>	62,3±12,6 <sup>Aa</sup>	61,1±15,0 <sup>Aa</sup>	58,4±11,6 <sup>Aa</sup>
<b>GPX</b>	61,5±11,5 <sup>Ba</sup>	60,5±7,0 <sup>Aa</sup>	61,6±9,3 <sup>ABa</sup>	60,4±10,1 <sup>Aa</sup>	59,4±9,6 <sup>Aa</sup>	55,9±5,3 <sup>Aa</sup>	59,4±9,6 <sup>Aa</sup>

Entre grupos: médias seguidas por letras maiúsculas distintas nas colunas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).  
Entre momentos: médias seguidas por letras minúsculas distintas nas linhas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).  
(Mint1): imediatamente após a intubação; (Mint10): 10 minutos após a intubação; (Mint 20): 20 minutos após a intubação; (Mint 30): 30 minutos após a intubação; (Mint40): 40 minutos após a intubação; (Mint50): 50 minutos após a intubação; (Mint60): 60 minutos após a intubação.



**Figura 10.** Média de ETCO<sub>2</sub> (mmHg), em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano - Jaboticabal, SP – 2021.

### 5.7.3 Saturação da Oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>)

Na avaliação entre os grupos, a variável SpO<sub>2</sub> não apresentou diferença significativa. Em relação aos momentos, dentro do grupo, observou-se que tanto para o GP como o GPX, as médias em M15 foram menores que os demais momentos (Tabela 11 e Figura 11).

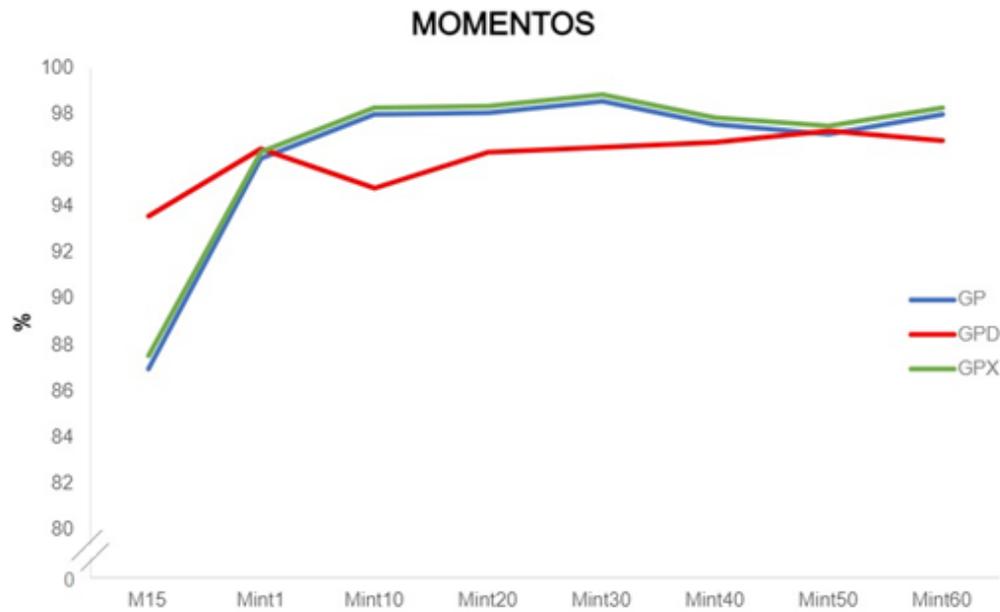
**Tabela 11.** Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) de SPO<sub>2</sub> (%), em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano -Jaboticabal, SP – 2021.

SpO <sub>2</sub>	Momentos							
	M15	Mint1	Mint10	Mint20	Mint30	Mint40	Mint50	Mint60
GP	87,3±6,3 <sup>Aa</sup>	96,4±4,3 <sup>Ab</sup>	98,3±1,6 <sup>Ab</sup>	98,4±2,0 <sup>Ab</sup>	98,9±1,1 <sup>Ab</sup>	97,9±2,0 <sup>Ab</sup>	97,5±2,3 <sup>Ab</sup>	98,3±1,7 <sup>Ab</sup>
GPD	93,6±4,0 <sup>Aa</sup>	96,5±2,4 <sup>Aa</sup>	94,8±3,1 <sup>Aa</sup>	96,4±2,0 <sup>Aa</sup>	96,6±1,5 <sup>Aa</sup>	96,8±2,4 <sup>Aa</sup>	97,3±1,5 <sup>Aa</sup>	96,9±1,6 <sup>Aa</sup>
GPX	87,6±6,3 <sup>Aa</sup>	96,4±4,3 <sup>Ab</sup>	98,3±1,6 <sup>Ab</sup>	98,4±2,0 <sup>Ab</sup>	98,9±1,1 <sup>Ab</sup>	97,9±2,0 <sup>Ab</sup>	97,5±2,3 <sup>Ab</sup>	98,3±1,7 <sup>Ab</sup>

Entre grupos: médias seguidas por letras maiúsculas distintas nas colunas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).

Entre momentos: médias seguidas por letras minúsculas distintas nas linhas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).

(M15): 15 minutos após a administração intramuscular da associação de cetamina e midazolam; (Mint1): imediatamente após a intubação; (Mint10): 10 minutos após a intubação; (Mint 20): 20 minutos após a intubação; (Mint 30): 30 minutos após a intubação; (Mint40): 40 minutos após a intubação; (Mint50): 50 minutos após a intubação; (Mint60): 60 minutos após a intubação.



**Figura 11.** Média de SPO<sub>2</sub> (%), em suínos (n=8) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isofluorano - Jaboticabal, SP – 2021.

#### 5.7.4 Frequência Cardíaca (FC)

O grupo GP apresentou valores menores que os demais grupos em todos os momentos. A FC também apresentou valores médios distintos em relação aos momentos. No grupo GPX, observou-se que a média no Mint1 foi maior que no Mint60. No grupo GPD, os valores do momento M15 foram maiores que o Mint10, Mint20, Mint30, Mint40, Mint50 e Mint60 (Tabela 12 e Figura 12).

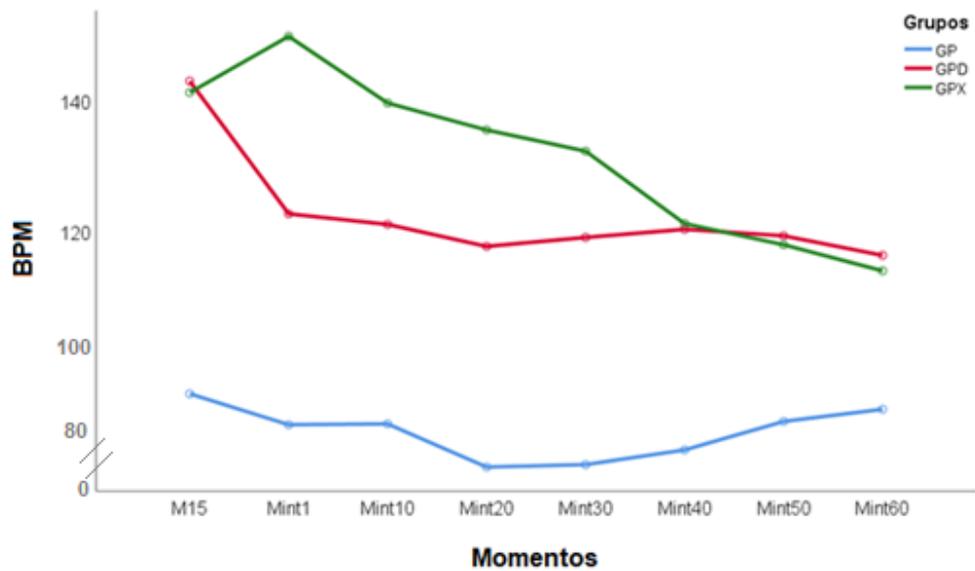
**Tabela 12.** Média e desvio padrão ( $\bar{x} \pm s$ ) de FC (bpm), em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isofluorano -Jaboticabal, SP – 2021.

FC(bpm)	Momentos							
	M15	Mint1	Mint10	Mint20	Mint30	Mint40	Mint50	Mint60
GP	94,9±15,4 <sup>Aa</sup>	90,1±19,1 <sup>Aa</sup>	90,3±17,2 <sup>Aa</sup>	83,6±21,7 <sup>Aa</sup>	84,0±25,1 <sup>Aa</sup>	86,3±17,3 <sup>Aa</sup>	90,6±16,5 <sup>Aa</sup>	92,5±17,9 <sup>Aa</sup>
GPD	142,9±26,9 <sup>Ba</sup>	122,5±13,0 <sup>Bab</sup>	120,9±10,8 <sup>Bb</sup>	117,5±7,2 <sup>Bb</sup>	118,9±7,9 <sup>Bb</sup>	120,1±11,8 <sup>Bb</sup>	119,1±12,5 <sup>Bb</sup>	116,1±11,0 <sup>Bb</sup>
GPX	141,1±31,6 <sup>Bab</sup>	149,8±32,9 <sup>Ba</sup>	139,5±19,3 <sup>Bab</sup>	135,4±17,3 <sup>Bab</sup>	132,1±23,9 <sup>Bab</sup>	121,0±12,4 <sup>Bab</sup>	117,8±12,7 <sup>Bab</sup>	113,8±10,9 <sup>Bb</sup>

Entre grupos: médias seguidas por letras maiúsculas distintas nas colunas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).

Entre momentos: médias seguidas por letras minúsculas distintas nas linhas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).

(M15): 15 minutos após a administração intramuscular da associação de cetamina e midazolam; (Mint1): imediatamente após a intubação; (Mint10): 10 minutos após a intubação; (Mint 20): 20 minutos após a intubação; (Mint 30): 30 minutos após a intubação; (Mint40): 40 minutos após a intubação; (Mint50): 50 minutos após a intubação; (Mint60): 60 minutos após a intubação.



**Figura 12.** Média de FC (bpm), em suínos (n=8) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano - Jaboticabal, SP – 2021.

### 5.7.5 Pressão arterial média (PAM)

Comparando os grupos, a variável PAM não apresentou diferença significativa. Dentro de cada grupo, pode-se observar que no grupo GPX os valores no Mint1 foram maiores quando comparados aos momentos Mint40, Mint50 e Mint60 (Tabela 13 e Figura 13).

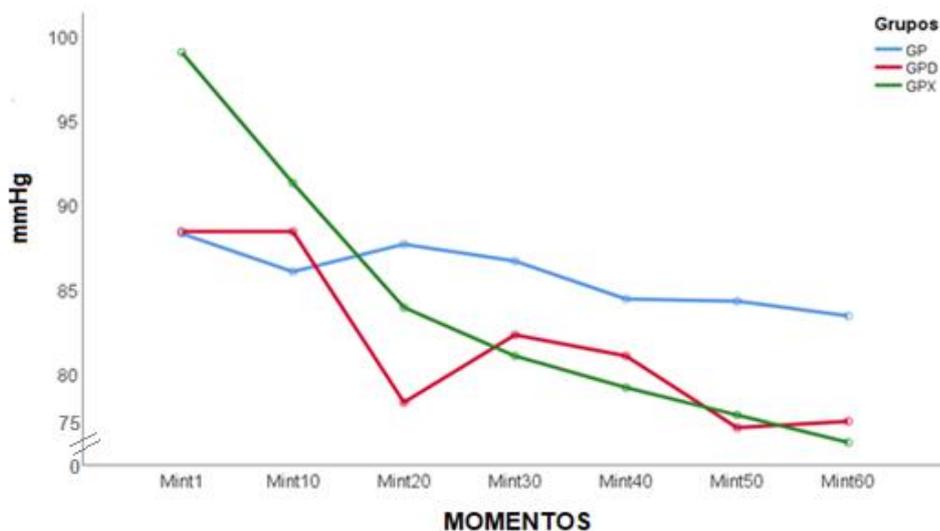
**Tabela 13.** Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) para avaliação de PAM (mmHg) em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano Jaboticabal, SP – 2021.

PAM	Momentos						
	Mint1	Mint10	Mint20	Mint30	Mint40	Mint50	Mint60
GP	88,3±10,8 <sup>Aa</sup>	86,0±10,4 <sup>Aa</sup>	87,6±9,6 <sup>Aa</sup>	86,6±7,0 <sup>Aa</sup>	84,4±7,3 <sup>Aa</sup>	84,3±6,8 <sup>Aa</sup>	83,4±6,8 <sup>Aa</sup>
GPD	88,4±19,8 <sup>Aa</sup>	88,4±17,2 <sup>Aa</sup>	78,3±11,4 <sup>Aa</sup>	82,3±13,1 <sup>Aa</sup>	81,0±10,0 <sup>Aa</sup>	76,8±12,0 <sup>Aa</sup>	77,1±12,0 <sup>Aa</sup>
GPX	99,0±13,4 <sup>Aa</sup>	91,3±18,1 <sup>Aab</sup>	83,9±15,0 <sup>Aab</sup>	81,0±11,4 <sup>Aab</sup>	79,1±10,1 <sup>Ab</sup>	77,5±10,9 <sup>Ab</sup>	75,9±7,5 <sup>Ab</sup>

Entre grupos: médias seguidas por letras maiúsculas distintas nas colunas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).

Entre momentos: médias seguidas por letras minúsculas distintas nas linhas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).

(Mint1): imediatamente após a intubação; (Mint10): 10 minutos após a intubação; (Mint 20): 20 minutos após a intubação; (Mint 30): 30 minutos após a intubação; (Mint40): 40 minutos após a intubação; (Mint50): 50 minutos após a intubação; (Mint60): 60 minutos após a intubação.



**Figura 13.** Média de PAM (mmHg), em suínos (n=24) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano Jaboticabal, SP – 2021.

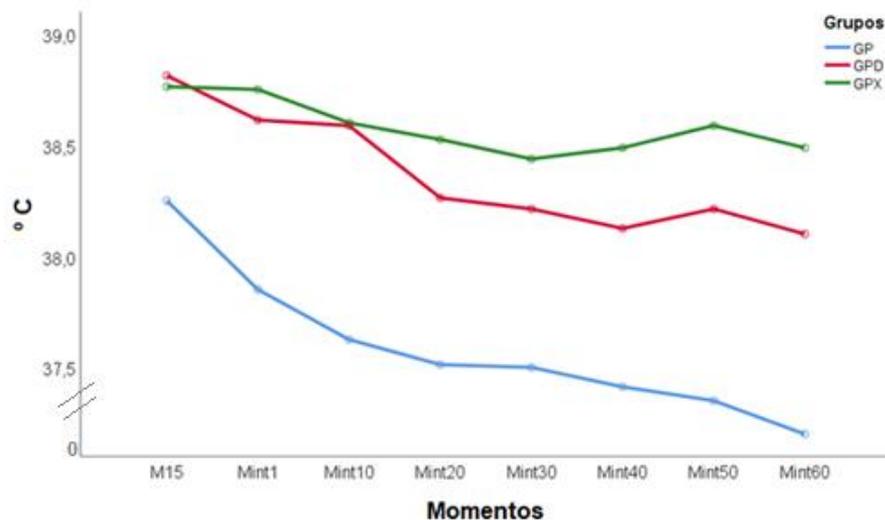
### 5.7.6 Temperatura retal (t)

O grupo GP apresentou valores médios de temperatura menores que os demais grupos, entretanto, não foi observada diferença estatística. Em relação aos momentos, no grupo GP, os momentos Mint40, Mint50 e Mint60, apresentaram médias menores que M15 (Tabela 14 e Figura 14).

**Tabela 14.** Média e desvio padrão de temperatura ( $^{\circ}$  C) em suínos (n=8) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano Jaboticabal, SP – 2021.

(t)	Momentos							
	M15	Mint1	Mint10	Mint20	Mint30	Mint40	Mint50	Mint60
GP	38,3±0,5 <sup>Aa</sup>	37,9±0,7 <sup>Aa</sup>	37,6±0,5 <sup>Aa</sup>	37,5±0,6 <sup>Aa</sup>	37,5±0,5 <sup>Aa</sup>	37,4±0,6 <sup>Ab</sup>	37,4±0,6 <sup>Ab</sup>	37,2±0,6 <sup>Ab</sup>
GPD	38,8±0,6 <sup>Aa</sup>	38,6±0,7 <sup>Aa</sup>	38,6±0,8 <sup>Aa</sup>	38,3±0,9 <sup>Aa</sup>	38,2±0,8 <sup>Aa</sup>	38,1±0,8 <sup>Aa</sup>	38,2±1,2 <sup>Aa</sup>	38,1±1,2 <sup>Aa</sup>
GPX	38,8±0,9 <sup>Aa</sup>	38,8±0,9 <sup>Aa</sup>	38,6±1,0 <sup>Aa</sup>	38,5±1,2 <sup>Aa</sup>	38,4±1,2 <sup>Aa</sup>	38,5±1,2 <sup>Aa</sup>	38,6±1,4 <sup>Aa</sup>	38,5±1,4 <sup>Aa</sup>

Entre grupos: médias seguidas por letras maiúsculas distintas nas colunas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).  
Entre momentos: médias seguidas por letras minúsculas distintas nas linhas diferem entre si ( $p < 0,05$ ).  
(M15): 15 minutos após a administração intramuscular da associação de cetamina e midazolam; (Mint1): imediatamente após a intubação; (Mint10): 10 minutos após a intubação; (Mint 20): 20 minutos após a intubação; (Mint 30): 30 minutos após a intubação; (Mint40): 40 minutos após a intubação; (Mint50): 50 minutos após a intubação; (Mint60): 60 minutos após a intubação.



**Figura 14.** Média de temperatura ( $^{\circ}$  C), em suínos (n=8) pré-medicados com cetamina e midazolam, submetidos à anestesia com propofol (GP), propofol associado à dexmedetomidina (GPD) ou propofol associado à xilazina (GPX) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano - Jaboticabal, SP – 2021.

## 6. DISCUSSÃO

A pré-medicação em porcos ajuda a diminuir a ansiedade, facilitar o manuseio e estabelecer acesso venoso para subsequente indução e manutenção da anestesia. Como medicação pré-anestésica, optou-se pela cetamina, um anestésico dissociativo, utilizado para contenção química em suínos, visto o comportamento hostil ou temperamento agitado e ansioso desses animais (Tendillo et al., 1996). Além disso, a cetamina é rapidamente redistribuída nesta espécie mesmo quando utilizada em doses altas. Contudo, além dos benefícios supracitados pode-se adicionar a baixa incidência de apneia, o que torna a técnica segura nesta espécie (Boschert et al., 1994).

Apesar da dose de 10 mg/kg, utilizada no estudo ser considerada indução anestésica, deve-se considerar a idade dos suínos utilizados nesta pesquisa. É sabido que quanto mais jovens, menos sensíveis são estes animais a cetamina. Neste sentido, apresentam características menos sedativas quando utilizada em animais jovens, comparado a adultos, sendo a idade um fator preditivo na escolha da dose utilizada do anestésico (Loscher et al., 1990). Desse modo, justifica-se a dose escolhida no trabalho, visto que os animais apresentavam idade média de 90 dias e doses menores não promoveriam efeitos suficientes na contenção desses animais podendo desencadear estresse na manipulação.

Entretanto, o uso isolado da cetamina fica restrito devido o seu efeito promotor de hipertonia e excitação. Então, optou-se por associar o midazolam, um benzodiazepínico com propriedades ansiolíticas e que promove relaxamento muscular requeridos para pré-medicação neste estudo (Valadão, 2010).

O propofol é um anestésico injetável utilizado na indução e manutenção anestésica de muitas espécies de mamíferos (Machin e Caulkett, 2000). Quando utilizado na indução anestésica em suínos pré-tratados com cetamina e midazolam na dose de 15 mg/kg e 1 mg/kg, respectivamente, a dose de propofol necessária para intubação orotraqueal foi de 2,54 mg/kg (Lervik et al., 2020). Neste estudo, a dose que promoveu perda dos reflexos protetores com propofol isolado foi de 4,5 mg/kg. As doses mais altas de propofol deste estudo justifica-se pela menor dose empregada de cetamina na medicação pré-anestésica, fato já previsto por Thurmon et al. (1996), que

confirmaram a redução da dose do propofol pela medicação pré-anestésica e pelo estado físico do paciente.

Nesta pesquisa, a dose necessária de propofol para intubação orotraqueal foi menor para os animais que receberam xilazina (GPX) seguido pelo grupo dexmedetomidina (GPD) e propofol isolado (GP) (Tabela 3 e Figura 1). A xilazina é um fármaco agonista dos receptores alfa-2 adrenérgicos que apresenta efeito sedativo, analgésico e miorelaxante (Lemke, 2013). Assim, justificando o menor requerimento anestésico de propofol para proporcionar a intubação nos suínos. A xilazina é muito utilizada na medicação pré-anestésica de diversas espécies, no entanto, até o momento, não foram relatados estudos com seu uso na indução anestésica de suínos. De acordo com o Rana et. (2018), a dose de 1,1 mg/kg de xilazina na medicação pré-anestésica foi necessária dose de 4 mg/kg de propofol na indução de suínos. A dexmedetomidina também é um fármaco agonista dos receptores alfa-2 adrenérgicos, com propriedades sedativas, analgésicas e miorelaxantes (Buffari et al., 1996). No estudo em discussão, a dose necessária de propofol quando associado a dexmedetomidina (GPD) foi de 3,9 mg/kg corroborando o estudo de Dião e colaboradores (2015) em que a dose de indução de propofol foi de 3,7 mg/kg em associação com dexmedetomidina na dose de 3 µ/kg.

Apesar da xilazina ser menos seletiva a receptores alfa-2 agonistas que a dexmedetomidina, o grupo GPX apresentou menor dose de indução com propofol. Acredita-se que a justificativa seja pela equipotência das doses de acordo com Celly et al. (1997a) que utilizaram doses sedativas “quasi-equipotent” entre quatro alfa-2 agonistas (xilazina 0,15 mg/kg, romifidina 50 µg/kg, detomidina 30 µg/kg e medetomidina 10 µg/kg) em carneiros. Se for considerado que a dose de xilazina utilizada por Celly et al. (1997) tem efeito sedativo equipotente a 10 µg/kg de medetomidina, e que 10 µg/kg de medetomidina equivale a 5 µg/kg de dexmedetomidina (KASTNER et al., 2001), pode-se extrapolar que as doses de 5 µg/kg de dexmedetomidina e 0,15 mg/kg de xilazina sejam equipotentes, fazendo uma proporção de relação 1:30 de dexmedetomidina para xilazina. Caso se respeite essa proporção para as doses empregadas no presente estudo, teríamos a dose de 16,6 µg/kg de dexmedetomidina equipotente à dose de 0,5 mg/kg de xilazina para que se

esperasse um efeito sedativo igual, ou seja, 8 vezes maior a dose utilizada nos suínos neste estudo.

A associação de vários agentes anestésicos explora os efeitos aditivos e sinérgicos dos medicamentos, reduzindo, portanto, o consumo dos fármacos, promovendo maior segurança. Isto é visto na redução do consumo de isoflurano neste estudo, apesar de não haver diferença estatística entre os grupos, houve uma redução clínica de 37% entre o grupo propofol (GP) e o grupo dexmedetomidina (GPD). Isto também foi observado em cães na qual houve uma redução de 43% da concentração alveolar mínima com a utilização da dexmedetomidina na dose de 2  $\mu$ /kg (Acevedo-Arcique et al., 2014).

A xilazina apresentou redução clínica de 15% no consumo de isoflurano, fato esse pela sua ação menos evidente que a dexmedetomidina na espécie suína segundo THURMON et al. (1996) e Short (1986). Esta variação na sensibilidade deve-se ao fato da diferença nos receptores alfa-2 entre as espécies, sendo que quanto mais seletivo for menor será o grau de sedação (MOENS, 2000).

O manejo eficiente e seguro das vias aéreas é uma das habilidades anestésicas mais importantes e relevantes e afeta diretamente a mortalidade peri-operatória (Ferk et al., 2015). No estudo em discussão, a intubação dos suínos foi realizada com a utilização de laringoscopia de lâmina reta e fio guia no interior do tubo, conforme recomendado por Swindle (2007).

Neste estudo, a indução da anestesia com propofol isolado, propofol e dexmedetomidina ou propofol e xilazina em suínos, foi suave e clinicamente efetiva. Em relação a qualidade de indução não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. A escolha da escala de indução e intubação em suínos foi baseada no trabalho de Covey-Crump e Murison (2008) em cães, por não existir escala de avaliações de escores de intubação em suínos.

A dexmedetomidina apresentou 63% de escore de indução moderada em suíno. No estudo de Sato et al., (2010), utilizaram 0,2  $\mu$ /kg/hora de dexmedetomidina associada a propofol 0,5 mg/kg/hora e foi observada redução do índice bispectral de suínos cerca de 39% do basal, ou seja, apresentando relevância na sedação de suínos.

De acordo com Alstrup (2010) a anestesia em suínos apresenta complicações anestésicas e de intubação relacionadas ao aspecto anatomofisiológicos da espécie, como a espessamento da língua e diminuição e alongamento dos espaços orofaríngeos e também o aumento do palato mole ocultando a epiglote e pela presença de divertículo faríngeo longo. Nesta pesquisa, o membro da equipe responsável pela intubação foi treinado e realizou a intubação com facilidade e agilidade em todos os animais.

Com relação a qualidade de recuperação dos suínos o grupo propofol (GP) apresentou maior tempo de extubação, fato esse podendo ser justificado pelo maior consumo de isoflurano deste grupo e levando maior tempo de recuperação (Tabela 4 e Figura 2).

O tempo para locomoção foi maior no grupo propofol associado a xilazina (GPX) em relação aos demais grupos. Fato esse correspondente ao efeito sedativo e miorelaxante da xilazina devido a ação nos receptores alfa-2 adrenérgicos ocorrendo alterações intrínsecas nas membranas sinápticas, bloqueando a liberação do neurotransmissor noradrenalina. No sistema nervoso central a noradrenalina é necessária para a manutenção da consciência. O impedimento da liberação resulta no efeito sedativo (Sinclair, 2003). No trabalho de Ajadi et al (2008) quando realizaram a associação de cetamina 10 mg/kg, xilazina 2 mg/kg e midazolam 0,25 mg/kg em suínos jovens, o tempo aproximado de recuperação em pé após a extubação foi de 8 minutos, fato esse não observado no estudo em discussão que apresentou tempo de capacidade de se locomoção de 106 minutos (Tabela 7 e Figura 5).

O grupo GP apresentou maior dose de propofol na indução anestésica, e neste estudo, sete suínos apresentaram apneia após a indução anestésica no grupo GP (Tabela 8 e Figura 8). Estes animais foram ventilados fornecendo-se oxigênio a 100%. Analisando os efeitos do propofol, de acordo com Paddleford (2001), ocorre depressão dose dependente do sistema nervoso central por diminuir a atividade metabólica cerebral e, por exacerbar o efeito do neurotransmissor GABA, ocasionando depressão respiratória e apneia.

No grupo GPD, dois animais apresentaram emese no período de recuperação (Tabela 8 e Figura 8). A emese está aparentemente relacionada à ativação de receptores alfa-2 adrenérgicos presentes na área postrema da zona quimiorreceptora

do gatilho (Colby et al., 1981). Em cães, a ocorrência desse efeito pode ultrapassar 80% após a administração intramuscular de fármacos agonistas dos receptores alfa2 adrenérgicos (Hikasa et al., 1986; Hikasa et al., 1992).

Com relação a frequência respiratória ( $f$ ), os valores no grupo GP foram menores no Mint1 comparado com os momentos Mint50 e Mint60. Estes valores foram encontrados devido a incidência de apneia em sete animais deste estudo (Tabela 9 e Figura 9).

Entretanto, no M15 do grupo GP, a média foi maior que Mint1, Mint10, Mint30 e Mint40. Os menores valores de  $f$  nos momentos após a indução podem estar relacionados ao propofol. Segundo Tamanho et al., 2013, em gatas induzidas com propofol, os animais apresentaram bradipneia dose dependente, evidenciando o efeito depressor deste sobre o centro respiratório. Adicionalmente, o consumo de isoflurano (Tabela 4 e Figura 2) foram superiores no grupo propofol (GP), pela ausência de associação farmacológica para manter o plano anestésico. Neste sentido, o maior consumo de anestésico inalatório levou a maior depressão respiratória por longo período após a indução, pois os halogenados promovem redução da frequência respiratória dose-dependente (Teffey et al., 1979).

Com relação a pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO<sub>2</sub>), em todos os momentos, os animais apresentaram hipercapnia, ou seja, valores acima de 45 mmHg. Entretanto, o grupo GPX e GPD exibiram comportamento diferente com valores maiores que o do GP nos momentos Mint1 e Mint20 (Tabela 10 e Figura 10). Fato justificado pela ação do relaxamento muscular promovido pela ação dos fármacos alfa-2 agonistas sobre a musculatura respiratória, que é decorrente da inibição da transmissão interneuronal na medula espinhal (Moens et al., 2003).

Nos grupos GPX e GPD no momento Mint1, a ETCO<sub>2</sub> apresentou diferença estatística com valores maiores, o que reforça a possibilidade de tal evento ter ocorrido pela indução com o propofol, uma vez que este proporciona, devido a depressão respiratória, diminuição da ventilação espontânea desses animais (Raszplewicz et al., 2013).

Em suínos anestesiados com isoflurano 1,2 e 1,5% e em infusão com dexmedetomidina na dose de 2  $\mu$ /kg/h apresentaram níveis de PaCO<sub>2</sub> que variaram de 52 a 53 mmHg nos animais em ventilação espontânea (Duval et al., 2018),

corroborando os achados deste estudo, onde os animais apresentaram valores próximos de  $ETCO_2$ .

Por outro lado, deve-se levar em consideração a posição que os animais ficaram durante o estudo. O decúbito dorsal pode influenciar na ventilação desses animais. Em equinos de acordo com Nyman et al. (1990) os animais apresentaram maior porcentagem de “shunt” intrapulmonar e maior comprometimento da oxigenação arterial nos animais em posicionamento decúbito dorsal. Adicionalmente, em suínos submetidos a tomografia computadorizada em decúbito dorsal e ventral, foi observado maior ventilação pulmonar em decúbito ventral (Kay et al., 2018).

A saturação de oxihemoglobina ( $SpO_2$ ) reflete a porcentagem de hemoglobina saturada por oxigênio reproduzindo a porcentagem de oxigênio disponível para os tecidos (Nunes, 2002), com valores estimados fisiológicos acima de 95% (Thurmon et al., 1996). Neste trabalho, a  $SpO_2$  não apresentou diferença estatística entre os grupos, entretanto, o momento M15, em todos os grupos, apresentou valores significativamente mais baixos, diante disso, pode ser explicado pela pré-medicação com cetamina que quando ocorre interação com agentes depressores do sistema nervoso central resultam em hipercapnia e hipóxia (Oklu et al., 2003). Segundo Valadão (2010), a cetamina é um depressor respiratório moderado. Entretanto, em alguns pacientes, pode produzir marcante hipóxia e hipercapnia, especialmente quando usada em associação com fármacos depressores do SNC, visto que o midazolam é um relaxante muscular de ação central, justificando a diminuição no presente trabalho da  $SpO_2$  após o pré-tratamento com cetamina e midazolam em todos os grupos, embora não tenha sido evidenciada diferença estatística.

Apesar da diferença entre momentos no M15, essa variação da  $SpO_2$  ocorreu apenas nos momentos em que os pacientes estavam em  $FiO_2$  de 21%. Nos demais momentos não foi observada hipóxia porque os animais foram intubados e mantidos com oxigênio a 100% em todos os grupos (Tranquilli et al., 2013).

Neste estudo, os valores médios de frequência cardíaca (FC) no momento basal (M15) foram 95 a 150 bpm. Os valores da FC foram maiores que os valores fisiológicos de 60 a 90 bpm descrito por Kaiser et al. (2005). Esses valores relativamente mais elevados são devido ao efeito estimulante cardiovascular da cetamina (Reich e Silvay, 1989). Os grupos GPX e GPD no momento M15

apresentaram valores acima do fisiológico para a espécie. Estes altos valores justificam-se pela ação da cetamina na estimulação indireta pela inibição da recaptação neuronal de noradrenalina. Isto ocasiona aumento na atividade simpática eferente, conseqüentemente elevando a pressão arterial e a frequência cardíaca (Salt et al, 1979; Cook et al., 1992).

No grupo GPD a FC apresentou valores distintos entre os momentos. No momento M15 foi observado valores maiores que o Mint10, Mint20, Mint30, Mint40, Mint50 e Mint60. Isso provavelmente ocorreu pois os fármacos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos podem causar bradicardia, demonstrando seu efeito vagomimético e ação simpatolítica, centralmente mediada (Kitahara et al, 2002). Tais fármacos bloqueiam a liberação de noradrenalina na junção periférica, sendo esta propriedade, que favorece em parte, para a bradicardia promovida por esses fármacos (Hayashi e Maze, 1993). De acordo com Villela et al. (2003) o qual afirmam que a dexmedetomidina por ser um isômero ativo da medetomidina, com alta especificidade para receptores alfa-2, produz menores alterações no sistema cardiovascular. Apesar de ocorrer diminuição da frequência cardíaca, os animais não apresentaram bradicardia, o que poderia ser justificado pela dose reduzida utilizada neste estudo.

Em relação ao grupo GPX a FC apresentou variação em relação entre os momentos Mint1 e Mint60. De acordo Gómez de Segura et al. (1997), ao avaliarem os efeitos de diferentes doses de 1, 2, 4, 8 e 16mg/kg de xilazina pela via intravenosa em suínos, observaram bradicardia leve com doses baixas e bradicardia moderada com o uso de altas doses.

Segundo Gianotti e colaboradores (2010), o valor médio para pressão arterial média (PAM) é de 103 mmHg e o valor mínimo é de 80 mmHg para suínos adultos conscientes. No estudo em discussão, os valores médios foram de  $81 \pm 10,6$  mmHg em todos os grupos.

No grupo GPX o valor da PAM no Mint1 foi maior quando comparado aos momentos Mint40, Mint50 e Mint60 (Tabela 13 e Figura 13). Isso pode ser justificado em decorrência do efeito bifásico caracterizado por hipertensão inicial seguido de hipotensão, com a utilização de alfa-2 agonistas (Hall e Clarke, 1991; Maze e Tranquilli 1991; Dyck et al., 1993).

Outro fator que deve ser levado em consideração é que, apesar dos valores em Mint1 não apresentarem diferença estatística, o grupo GPX, apresentou maior valores de pressão arterial média quando comparado aos demais grupos. Pode-se justificar este fato pela baixa qualidade de intubação nos animais (Tabela 6 e Figura 4), pois a intubação promove intensa resposta a estresse e a liberação de catecolaminas, capazes de promover alterações hemodinâmicas como taquicardia e hipertensão, no entanto, estas respostas não são duradoras, porém podem promover efeitos deletérios (Kihara et al., 2003).

Com relação a temperatura, neste estudo não houve diferença significativa entre os grupos. Entretanto, entre os momentos, o grupo GP apresentou diferença no M15 em comparação com o Mint40, Mint50 e Mint60 (Tabela 14 e Figura 14). Este achado pode ser atribuído ao efeito depressor central, induzido por ambos os tratamentos, de modo a interferir sobre os mecanismos termorreguladores do hipotálamo (Haskins, 2007).

## 7. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos com a metodologia empregada, concluiu-se que:

- A xilazina reduz em 26% a dose do propofol, enquanto a dexmedetomidina reduz em 13% o mesmo parâmetro, conforme metodologia proposta no estudo.
- Em suínos os fármacos em teste determinam hipercapnia.
- A associação de dexmedetomidina e xilazina ao propofol não influencia na qualidade de indução e intubação, em suínos.
- A associação de xilazina e propofol causa aumento do tempo em decúbito esternal e da capacidade de se locomover, em suínos.
- A indução com propofol isolado tem maior capacidade de promover apneia, em suínos.
- A dexmedetomidina reduz em 37% o consumo de isofluorano.

## 8. REFÊRENCIAS

- ADAMS, H. R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8.ed. Tradução Cid Figueiredo. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2003.
- AGHAJANIAN, G. K.; VANDERMAELEN, C. P. alpha 2-adrenoceptor-mediated hyperpolarization of locus coeruleus neurons: intracellular studies in vivo. *Science*, v. 215, n. 4538, 1982. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/science.6278591>>.
- AJADI, R. A.; SMITH, O. F.; MAKINDE, A. F.; ADELEYE, O.E. Increasing ketamine dose enhances the anaesthetic properties of ketamine-xylazine-midazolam combinations in growing pigs. **J S Afr Vet Assoc.**, v. 79 n. 4, 2008. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.4102/jsava.v79i4.273>>.
- ALLEGAERT, K.; VANCRAEYNST, J.; RAYYAN, M.; HOON, J.; COSSEY, V.; NAULAERS, G.; VERBESSELT, R. Urinary propofol metabolites in early life after single intravenous bolus. **British Journal of Anaesthesia**, v. 101, n. 6, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/bja/aen276>>.
- ALSTRUP, O.; KRISTIAN, A. Anaesthesia and Analgesia in Ellegaard Göttingen Minipigs. 2010.
- AFONSO, J; REIS, F. Dexmedetomidina: papel atual em anestesia e cuidados intensivos. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 62, n. 1, p. 125-133, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942012000100015>.
- AIDONI, Z.; POURZITAKI, C.; STAMOULA, E.; KOTZAMPASSI, K.; TSAOUSI, G.; KAZAKOS, G.; FOROULIS, C. N.; SKOURTIS, C.; VASILAKOS, D. G.; GROSOMANIDIS, V. Circulatory effects of dexmedetomidine in early sepsis: a randomised controlled experimental study. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 393, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00210-019-01713-3>>.
- ANGELINI, G., KETZLER, J. T., COURSIN, D. B. The effects of alpha2 -adrenoceptor agonists on circulation and respiration. **Baillière's Clinical Anesthesiology**. V. 14, n. 2, p. 449 – 458, 2000.
- BALDO, C. F.; NUNES, N. Dexmedetomidina, uma nova opção na anestesiologia veterinária. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v .24, n. 1, p. 155-162, 2003.
- BELLEVILLE, J. P.; WARD, D. S.; BLOOR, B. C.; MAZE, M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. **Anesthesiology**, v. 77, n. 11, 1992. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00000542-199212000-00013>>.
- BEST W, BODENSCHATZ C, BERAN D. World Health Organisation Critical Review of Ketamine. 36th WHO Expert Committee on Drug Dependence report, 6.2. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 2014.
- BOSCAN, P.; REZENDE, M. L.; GRIMSRUD, K.; STANLEY, S. D.; MAMA, K. R.; STEFFEY, E. P. Pharmacokinetic profile in relation to anaesthesia characteristics after a 5% micellar microemulsion of propofol in the horse. **British Journal of Anaesthesia**, v. 104, n. 3, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/bja/aep377>>.

BEST W, BODENSCHATZ C, BERAN D. World Health Organisation Critical Review of Ketamine. 36th WHO Expert Committee on Drug Dependence report, 6.2. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 2014.

BOOTH, N. H. Agentes psicotr3picos. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e Terap3utica em Veterin3ria**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. cap. 17, p. 287-314.

COLBY, E. D.; MCCARTHY, L. E.; BORISON, H. L. Emetic action of xylazine on the chemoreceptor trigger zone for vomiting in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 4, n. 2, p. 93-96, 1981. Dispon3vel em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1981.tb00716.x>>.

CHEN, H.; ZHANG, Z.; ALMARSSON O.; MARIER, J. F.; BERKOVITS, D.; GARDNER, C. R. A Novel, Lipid-Free Nanodispersion Formulation of Propofol and Its Characterization. **Pharmaceutical Research**, v. 22, n. 3, 2005. Dispon3vel em: <<https://dx.doi.org/10.1007/s11095-004-1872-0>>.

CHANG, T.; GLAZKO, A. J. Biotransformation and disposition of ketamine. **International Anesthesiology Clinics**, v. 12, n. 9, 1974. Dispon3vel em: <<https://doi.org/10.1097/00004311-197412020-00018>>.

CHANG, E. T.; CERTAL, V.; SONG, S. A.; ZAGHI, S.; CARRASCO-LLATAS, M.; TORRE, C.; CAPASSO, R.; CAMACHO, M. Dexmedetomidine versus propofol during drug-induced sleep endoscopy and sedation: a systematic review. **Sleep and Breathing**, v. 21, n. 3, 2017. Dispon3vel em: <<https://doi.org/10.1007/s11325-017-1465>>

CORREIA, D.; NOLAN, A. M.; REID, J. Pharmacokinetics of propofol infusions, either alone or with ketamine, in sheep premedicated with acepromazine and papaveretum, **Research in Veterinary Science**, v. 60, n. 3, 1996. Dispon3vel em: <[https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(96\)90041-7](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(96)90041-7)>.

CONGDON, J. M.; Marquez, M.; NIYOM, S.; BOSCAN, P. Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid-base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 5, 2013. Dispon3vel em: <<https://doi.org/10.1111/vaa.12036>>.

COURT, M. H.; HAY-KRAUS, B. L.; HILL, D. W.; KIND, A. J.; GREENBLATT, D. J. PROPOFOL HYDROXYLATION BY DOG LIVER MICROSOMES: ASSAY DEVELOPMENT AND DOG BREED DIFFERENCES. **Drug Metabolism and Disposition**, Boston, v. 27, n. 11, p. 1293-1299, 1999.

COVEY-CRUMP GL, MURISON PJ. Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. **Vet Anaesth Analg**. V.35, n. 6, p. 463-72. Dispon3vel em: <[doi: 10.1111/j.1467-2995.2008.00408.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00408.x)>

DOMINO, E. F.; CHODOFF, P.; CORSSSEN, G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 6, n. 3, 1965. Dispon3vel em: <<https://doi.org/10.1002/cpt196563279>>.

DEMESTIHA, T. D.; PANTAZOPOULOS, I. N.; DONTAS, I.; VALSAMAKIS, N. A.; LELOVAS, P. P.; XANTHOS, T. T. Refined induction of anesthesia with remifentanyl after bolus propofol administration in Landrace/Large White swine. **Lab Anim**, v. 39. n. 10, 2010. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/labani1010-319>>.

DUKE, T. A new intravenous anesthetic agent: Propofol. **Canadian Veterinary Journal**, v. 36, n. 3, p. 181-183, 1995.

DUTTA, S.; KAROL, M. D.; COHEN, T.; JONES, R. M.; MANT, T. Effect of dexmedetomidine on propofol requirements in healthy subjects. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 90, n. 2, 2001. Disponível em: <[https://doi.org/10.1002/1520-6017\(200102\)90:2<172::AID-JPS8>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1520-6017(200102)90:2<172::AID-JPS8>3.0.CO;2-J)>.

DUVAL, J. D.; PANG, J. M.; BOYSEN, S. R.; CAULKETT, N. A. Cardiopulmonary Effects of a Partial Intravenous Anesthesia Technique for Laboratory Swine. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 57, n. 4, 2018. Disponível em:<<https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-17-000164>>.

FERREIRA, M. B. C. Anestésicos gerais. In: FUCHS, F.D.; WANNMECHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3º Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, cap. 16. P. 157-185.

FRYER, M. Intravenous induction agents. **ANAESTHESIA AND INTENSIVE CARE MEDICINE**, v. 5, n. 9, p. 317-321, 2004.

FRERK, C.; MITCHELL, V. S.; MCNARRY, A. F. et al. Difficult airway society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. **British Journal Anaesthesia**, v. 115, n. 6, 2015. Disponível em:<<https://doi.org/10.1093/bja/aev371>>.

GALES, A., MAXWELL, S., CLAVES, P. Ketamina : Evidencia y Usos Corrientes. **Anesthesia Tutorial of the Week**. V. 381, 2018. Disponível: < [www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week](http://www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week) >

GÓMEZ DE SEGURA, I.A. et al. Actions of xylazine in young swine. **Am J Vet Res**, v.58, n.1, p.99-102, 1997.

GLEED, R.D. Tranquilizers and sedatives. In: SHORT, C.E. (EDITOR). **Principles & Practice of Veterinary Anaesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. cap. 3, p. 16-27.

GROSS, M. E. Tranquilizantes, agonistas alfa 2-adrenérgicos e agentes relacionados. In: ADAMS, H. R.. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 249-284, 2003.

GRANHOLM, M.; MCKUSICK, B. C.; WESTERHOLM, F. C.; ASPEGRÉN, J. C. Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. **Veterinary Record**, v. 160, n. 26, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/vr.160.26.891>>.

GROSS, M. E. Tranquilizantes, agonistas alfa 2-adrenérgicos e agentes relacionados. In: ADAMS, H. R.. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 249-284, 2003.

GUEDEL, A.E. Inhalation anesthesia. 2. ed. MacMillan : New York, 1951

GIANOTTI, G.C.; BEHEREGARAY, W. K.; BIANCHI, S. P.; MOMBACH, V. S.; CARREGARO, A. B.; CONTESINI, E. A. Suíno como modelo experimental na pesquisa biomédica: valores fisiológicos normais. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 38, n. 2, p. 133-137, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.22456/1679-9216.16610>>.

GUIRRO, E. C. B. P.; SOBRINHO, G. R.; FERREIRA, I. M. M.; VALADÃO, C. A. A. Injeção epidural preventiva de xilazina ou amitraz, em eqüinos: efeito antinociceptivo. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 39, n. 1, 2009. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782008005000049> >

HALL, J. E.; UHRICH, T. D.; BARNEY, J. A.; ARAIN, S. R.; EBERT, T. J. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. **Anesthesia and Analgesia**, v. 90, n. 3, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00000539-200003000-00035>>.

HAYASHI, Y.; MAZE, M. Alpha2 adrenoreceptor agonist and anesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v.71, n. 1, p.108-118, 1993. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/bja/71.1.108>>.

HASKINS, S. C.; PATZ, J. D.; FARVER, T. B. Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 47, n. 3, p. 636-641, 1986.

HEINONEN, M. L.; RAEKALLIO, M. R.; OLIVIERO, C.; AHOKAS, S.; PELTONIEMI, O. A. T. Comparison of azaperonedetomidine-butorphanol-ketamine and azaperone-tiletamine-zolazepam for anaesthesia in piglets. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 36, n. 2, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00443.x>>.

HIKASA Y, TAKASE K, SAITO K, OGASAWARA S. Antagonism of the emetic action of xylazine by -adrenoceptor blocking agents. **Eur J Pharmacol** , v.130: p.229, 1986.

HIKASA, Y.; OGASAWARA, S.; TAKASE, K. Alpha adrenoceptor subtypes involved in the emetic action in dogs. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 261, n. 2, p. 746-54, 1992.

HOLLIDAY, T. A.; CUNNINGHAM, J. G.; GUTNICK, M. J. Comparative clinical and electroencephalographic studies of canine epilepsy. **Epilepsia**, v. 11, n. 3, 1970. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1970.tb03892.x>>.d

HUG, C. C. Jr.; MCLESKEY, C. H.; NAHRWOLD, M. L.; ROIZEN, M. F.; STANLEY, T. H.; THISTED, R. A.; WALAWANDER, C. A.; WHITE, P. F.; APFELBAUM, J. L.; GRASELA, T. H. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. **Anesthesia and Analgesia**, Atlanta , v. 77, n. 4, p. 21-29, 1993.

JONSSON, M. M.; LINDAHL, S. G. E.; ERIKSSON, L. L. Effect of propofol on carotid body chemosensitivity and cholinergic chemotransduction. **Anesthesiology**, v. 102, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00000542-200501000-00019>>.

JUNGHEINRICH, C.; SCHARPF, R.; WARGENAU, M.; DILGER, C. Pharmacokinetics of the Generic Formulation Propofol 1 % Fresenius Formulation (Disoprivan® 1 %). **Clinical Drug Investigation**, v. 22, n. 7, 2002. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.2165/00044011-200222070-00001>>.

KAISER, G. M.; BREUCKMANN, F.; AKER S.; EGGBRECHT, H.; KUEHL, H.; ERBEL, R.; FRUHAUF, N. R.; BROELSCH, C. E.; QUICK, H. H. Anesthesia for cardiovascular interventions and magnetic resonance imaging in pigs. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 46, n. 2, p. 30-33, 2007.

KASTNER, S. B. R.; VON RECHENBERG, B.; KELLER, K.; BETTSCHARTWOLFENSBERGER, R. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery in domestic Sheep. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 48, n. 4, p. 231–241, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2001.00354.x>>

KAWAHARA, R.S, BYLUND, D.B Solubilization and characterization of putative alpha-2 adrenergic isoceptors from the human platelet and the rat cerebral cortex. **J Pharmacol Exp Ther**, v.233. p.603–610, 1985.

KITAHARA, F. R.; CORTOPASSI, S. R. G.; OTSUKI, D. A.; INTELIZANO, T. R.; FANTONI, D. T.; AULER JUNIOR, J. O. C. Efeitos hemodinâmicos da dexmedetomina em cães. Estudo experimental. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 9, n. 1, 2002.

KIHARA, S.; BRIMACOMBE, J.; YAGUCHI, Y.; WATANABE, S.; TAGUCHI, N.; KOMATSUZAKI, T. Hemodynamic responses among three tracheal intubation devices in normotensive and hypertensive patients. **Anesthesia and Analgesia**, v. 96, n. 3, p. 890-895, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1213/01.ane.0000048706.15720.c9>>.

KHAN, Z.P, FERGUSON, C.N, JONES, R.M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. **Anaesthesia**. V. 54(2), p.146–65, 1999.

KO, J. C.; PAYTON, M. E.; WHITE, A. G.; GALLOWAY, D. S.; INOUE, T. Effects of intravenous diazepam or microdose medetomidine on propofol induced sedation in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 42, n. 1, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.5326/0420018>>.

KOENIG, J.; COTE, N. Equine gastrointestinal motility - ileus and pharmacological modification. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 47, n. 6, p. 551-559, 2006.

LANGER, S. Z. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. **Pharmacology**, v. 32, n. 4, p. 337-362, 1980.

LAVOIE, J. P.; PASCO, J. R.; KURPERSHOEK, C. J. Effects of xylazine on ventilation in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 53, n. 6, p. 916–920, 1992.

LERVIK, A.; RASZPLEWICZ, J.; RANHEIM, B.; SOLBAK, S.; TOVERUD, S. F.; HAGA, H. A. Dexmedetomidine or fentanyl? Cardiovascular stability and analgesia during propofol-ketamine total intravenous anaesthesia in experimental pigs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n. 3, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2017.08.012>>.

LEMKE, K. A. Anticholinergics and Sedatives. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J. C.; GRIM, K. A. LUMB & JONES Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4 ed., Iowa: Blackwell Publishing, p. 203-239, 2007.

LIPSCOMBE, D.; KONGSAMUT, S.; TSIEN, R.  $\alpha$ -Adrenergic inhibition of sympathetic neurotransmitter release mediated by modulation of N-type calcium-channel gating. **Nature**, v. 340, 1989. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/340639a0>>.

MARQUES, J. A.; VALADÃO, C. A. A.; TEXEIRA NETO, F. J. Avaliação da associação midazolam/droperidol na tranquilização de suínos. **Ciência Rural**, v. 25, n. 2, 1995. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-84781995000200012>>.

MASSONE, F.; CORTOPASSI, S. R. G. Anestesia intravenosa. In: CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2009, Cap. 14, p. 228-236.

MASSONE, F. Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas, 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 252 p.

MATTHEWS, N. S.; DOLLAR, N. S.; SHAWLEY, R. V. Halothane sparing effect of benzodiazepines in ponies. **Cornell Vet**, Ithaca, v. 80, n. 3, p. 259-265, 1990.

MAZE, M. TRANQUILLI, W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. **Anesthesiology**, v. 74, n. 3, p. 581-605, 1991.

MIRENDA, J.; BROYLES, G. Propofol as used for sedation in ICU. **The Chest**, v. 108, p. 539-548, 1995.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 32, n. 3, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00233.x>>.

MUTOH, T.; NISHIMURA, R.; KIM, H. Y.; MATSUNAGA, S.; SASAKI, N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v. 58, n. 8, p. 885-90, 1997.

MUIR III, W. W.; HUBBELL, J. A. E.; SKARDA, R. T.; BEDNARSKI, R. M. Propofol . In.: \_\_\_\_\_ **Manual de anestesia veterinária**. São Paulo: Artmed, 2001. p. 297-323.

MUIR III, W.W., GADAWSKI, J.E. Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.59, n.2, p.157-161, 1998.

NASCIMENTO, Jedson dos Santos. Efeitos sedativos e cardiovasculares do midazolam e do diazepam associados ou não à clonidina, em pacientes submetidos a estudos hemodinâmicos por suspeitas de doença arterial coronariana. 2007. 139 f. Tese (doutorado) - **Universidade Estadual Paulista**, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2007. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/106013>>.

NIEUWENHUIJS, D.; SARTON, E.; TEPPEMA, L. J.; DAHAN, A. Propofol for monitored anesthesia care: implications on hypoxic control of cardiorespiratory responses. **Anesthesiology**, v. 92, n. 1, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00000542-200001000-00013>>.

NIEUWENHUIJS, D.; Sarton, E.; TEPPEMA, L. J.; KRUYT, E.; OLIEVIER, I.; VAN KLEEF, J.; DAHAN, A. Respiratory sites of action of propofol: absence of depression of peripheral chemoreflex loop by low-dose propofol. **Anesthesiology**, v. 95, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00000542-200110000-00017>>.

NUNES, S.; BERG, L.; RAITTINEN, L. P.; AHONEN, H.; LARANNE, J.; LINDGREN, L.; PARVIAINEN, I.; ROUKONEN, E.; TENHUNEN, J. Deep sedation with dexmedetomidine in a porcine model does not compromise the viability of free microvascular flap as depicted by microdialysis and tissue oxygen tension. **Anaesthesia and Analgesia**, v. 105, n. 3, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1213/01.ane.0000277488.47328.f5>>.

OLIVA, V. N. L. S; FANTONI, D. T. Anestesia Inalatória. In: FANTONI, D.T; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2010. cap 16, p. 246-258.

PASCOE, P. J. The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 4, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/vaa.12220>>.

PYPENDOP, B. H.; VERSTEGEN, J. P. Hemodynamic Effects of Medetomidine in the Dog: A Dose Titration Study. **Veterinary Surgery**, v. 27, n. 6, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1998.tb00539.x>>.

PRECKEL, B.; BOLTEN, J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 19, n. 3, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bpa.2005.01.003>>.

RANKIN, D. C. Sedativos e tranquilizantes. In: LUMB & JONES. Anestesiologia e analgesia em veterinária. 5º ed. Rio de Janeiro: Roca. P. 188-198. 2017

ROSENBERG, H.; DAVIS, M.; JAMES, D.; POLLOCK, N.; STOWELL K. Malignant hyperthermia. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 2, n. 21, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-21>>.

ROSENBERGER, G.; HEMPEL, E.; BAUMEISTER, M. Beitrag zur Wirkung und den Anwendungsmöglichkeiten des Pra"- parates Rompun beim Rind. *Dtsch tierärztl Wschr* 75, 572-578.

SAHINOVIC M. M.; STRUYS M. M. R. F.; ABSALOM A. R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 57, n. 12, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>>.

SELMI, A. L.; MENDES, G. M.; PEBONI, J. F.; GUIMARAES, F. B. Utilização de alfa-2 agonistas na contenção farmacológica de felídeos selvagens: Revisão de Literatura. **Arquivo de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 4, n. 2, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.25110/arqvet.v4i2.732>>.

SELMI, A.L.; MENDES, G.M.; LINS, B.T. et al. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine- ketamine in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 222, p.37- 41, 2002.

SWINDLE, M. M. (2007) Anesthesia, analgesia, and perioperative care. In.: **Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques**. Flórida: CRC Press, p. 35-79.

SCHEININ, M.; SCHWINN, D. A. The locus coeruleus. Site of hypnotic actions of alpha 2-adrenoceptor agonists? **Anesthesiology**, v. 76, n. 6, 1992. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00000542-199206000-00001>>.

SMITH, A. C.; ZELLNER, J. L.; SPINALE, F. G.; SWINDLE, M. M. Sedative and cardiovascular effects of midazolam in swine. **Laboratory animal science**, Memphis, v. 41, n. 2, p. 157-161, 1991.

STEFFEY, E. P.; MAMA, K. R. Inhalation Anesthetics. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Lumb & Jones' veterinary anesthesia. 4. ed. Ames, Iowa: Blackwell, 2007. cap. 13, p. 355-393.

TALUKDER, M. H.; HIKASA, Y. Diuretic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 3, p. 224-236, 2009.

TAMANHO, R. B.; CORRÊA, A. L.; MORAES, A. N. de; BEIER, S. L.; REGALIN, D.; FARIAS, F. H.; OLESKOVICZ, N. Cardiorespiratory and metabolic answer with microemulsion and lipid emulsion of propofol in cats. **Ciência Rural**, v. 43, n. 8, p. 1435– 1442, 2013.

TRANQUILLI, W. J.; THURMON, JOHN C.; GRIMM, K. A. Anestesiologia e Analgesia Veterinária. 4. ed. São Paulo: Roca, p. 428–449, 2013.

TRAPANI, A.; LAQUINTANA, V.; LOPEDOTA, A.; FRANCO, M.; LATROFA, A.; TALANI, G.; SANNA, E.; TRAPANI, G.; LISO, G. Evaluation of new propofol aqueous solutions for intravenous anesthesia. **International Journal of Pharmaceuti**

THOMPSON, K. A.; GOODALE D. B. The recent development of propofol (DIPRIVAN). **Intensive Care Med**, v. 26, n. 4, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/PL00003783>>.

TRAPANI, G.; ALTOMARE, C.; LISO, G.; SANNA, E.; BIGGIO, G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. **Current Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 2, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.2174/0929867003375335>>.

TRIM, C. M.; GILROY, B. A. Cardiopulmonary effects of a xylazine and ketamine combination in pigs. **Research in Veterinary Science**, v. 38, n. 1, p. 30-34, 1985.

TIBIRICA, E.; FELDMAN, J. MERMET, C.; GONON, F.; BOUSQUET, P. An imidazoline-specific mechanism for the hypotensive effect of clonidine: a study with yohimbine and idazoxan. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 256, n. 2, p. 606-613, 1991.

TOBIAS, K. M.; MARIONI-HENRY, K.; WAGNER, R. A retrospective study on the use of acepromazine maleate in dogs with seizures. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 42, n. 4, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.5326/0420283>>.cs, v. 278,

UGHINI, I. Anesthesia em pediatria. In: MANICA, J. et al. **Anestesiologia – Princípios e técnicas**. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p. 562-594.

VALADÃO, C.A.A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI, D.T.; COTOPASSI, S.R. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. p.165-173.

VALADÃO, C. A. A.; TEIXEIRA NETO, F. J.; MARQUES, J. A. Evaluation of the effect of hyoscine-n-butyl-bromide on the cardiovascular actions of detomidine, in the horse. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 37, n. 5, 2000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-95962000000500011>>

VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Vet Clin North Am Equine Pract**, v. 26, n. 3, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.07.003>>.

WEERINK, M. A. S.; STRUYS, M. M. R. F.; HANNIVOORT, L. N.; BAREND, C. R. M.; ABSALOM, A. R.; COLIN, P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 56, n. 8, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40262-017-0507-7>>.

WHITE, P. F. Intravenous (non-opioid) anesthesia. **Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain**, v. 24, n. 2, p. 101-107, 2005.

YOUNG, L. E.; BREARLEY, J. C.; RICHARDS, D. L. S.; BARTRAM, D. H.; JONES, R. S. Medetomidine as a premedicant in dogs and its reversal by atipamezole. **Journal of Small Animal Practice**, v. 31, n. 11, 1990. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1990.tb00685.x>>.

ZHOU, L. J.; FANG, X. Z.; GAO, J.; ZHANG, Y.; TAO, L. J. Safety and Efficacy of Dexmedetomidine as a Sedative Agent for Performing Awake Intubation: A Meta-analysis. **American Journal of Therapeutics**, v. 23, n. 6, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000319>>.